



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
LABORATÓRIO DE PATOLOGIA VETERINÁRIA**

**USO DA MONENSINA EM OVINOS: REVISÃO DE
LITERATURA E DESCRIÇÃO DE UM SURTO DE
INTOXICAÇÃO NO DISTRITO FEDERAL.**

Autora: Lorena Ferreira Silva

Orientador: Márcio Botelho de Castro

Brasília, 2012



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA
LABORATÓRIO DE PATOLOGIA VETERINÁRIA**

**USO DA MONENSINA EM OVINOS: REVISÃO DE
LITERATURA E DESCRIÇÃO DE UM SURTO DE
INTOXICAÇÃO NO DISTRITO FEDERAL.**

Autora: Lorena Ferreira Silva

Orientador: Márcio Botelho de Castro

Monografia apresentada a Faculdade de
Agronomia e Medicina Veterinária (FAV), da
Universidade de Brasília – UnB, como
requisito parcial à obtenção do grau em
Medicina Veterinária.

Brasília, 2012

Silva, Lorena Ferreira.

Uso da monensina em ovinos: revisão de literatura e descrição de um surto de intoxicação no Distrito Federal. / Lorena Ferreira Silva; orientação de Márcio Botelho de Castro; – Brasília, 2012.

58 p.: il.

Monografia de Graduação – Universidade de Brasília – UnB / Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2012.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

SILVA, L. F. Uso da monensina em ovinos: revisão de literatura e descrição de um surto de intoxicação no Distrito Federal. **Monografia (graduação)** - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária – FAV, Universidade de Brasília – UnB, Brasília, 58 p., 2012.

Cessão de Direitos

Nome do Autor: Lorena Ferreira Silva

Título da Monografia de Conclusão de Curso: USO DA MONENSINA EM OVINOS: REVISÃO DE LITERATURA E DESCRIÇÃO DE UM SURTO DE INTOXICAÇÃO NO DISTRITO FEDERAL.

Ano: 2012.

É concedida à Universidade de Brasília a permissão para a reprodução e divulgação desta monografia para fins acadêmicos e científicos. A autora reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito da autora.

Lorena Ferreira Silva

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: SILVA, Lorena Ferreira.

Título: Uso da monensina em ovinos: revisão de literatura e descrição de um surto de intoxicação no Distrito Federal.

Monografia de conclusão do Curso de Medicina Veterinária apresentada à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em: 29 de novembro de 2012

Banca Examinadora

Prof. Márcio Botelho de Castro

Julgamento: aprovada

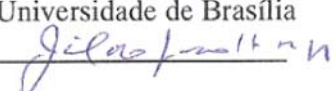
Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: 

Prof. Janildo Ludolf Reis Júnior

Julgamento: APROVADA

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: 

Méd. Vet. Anahí Souza Silva

Julgamento: aprovada

Instituição: Universidade de Brasília

Assinatura: Anahí Souza Silva

DEDICATÓRIA

Dedico primeiramente a Deus, meu guia por toda minha trajetória de vida. Dedico também a minha amada avó Maria, pela sua força e companhia por 22 anos, sempre com muito carinho, e que, infelizmente, já não está mais entre nós.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, minha irmã, minha dindinha Eleusa, minha avó Gleds, e a toda minha família, pelo apoio, credibilidade e amor incondicional. Peço desculpas por estar ausente, porém “ontem, hoje e sempre” amarei vocês.

Ao meu namorado Felipe, pelo carinho e companhia, e a sua mãe, Sebastiana, pela força nesta jornada.

À turma XXIII de Medicina Veterinária da UnB, por serem meus amigos e companheiros nestes cinco anos, e espero que por muito mais.

Ao meu professor orientador, Márcio Botelho, pela orientação e pelo diverso conhecimento transmitido na área de Patologia.

Aos professores Janildo e Luciana, também pelos conhecimentos transmitidos.

Ao mestrando Edson, pela ajuda e paciência necessária para a efetivação do trabalho.

A todos os residentes, mestrandos, doutorandos e funcionários do Laboratório de Patologia Veterinária da UnB, pela amizade, companhia e ensinamentos transmitidos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	X
RESUMO	11
ABSTRACT	12
INTRODUÇÃO	13
1 REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1 Antibióticos ionóforos	14
1.1.1 Mecanismo de ação da monensina	14
1.1.2 Monensina na nutrição	17
1.1.2.1 Alteração dos ácidos graxos e da energia.....	18
1.1.2.2 Alteração do pH ruminal	19
1.1.2.3 Alteração na utilização de proteína e do nitrogênio	20
1.1.2.4 Alteração da digestibilidade e do consumo	21
1.1.2.5 Modificação na ingestão de minerais	23
1.1.3 Efeito sobre a carcaça	23
1.1.4 Resistência microbiana	23
1.2 Intoxicação por monensina	24
1.2.1 Causas das intoxicações	26
1.2.2 Dose tóxica	26
1.2.3 Sinais clínicos	27
1.2.4 Exames laboratoriais	28
1.2.5 Patologia	29
1.2.6 Associação com medicamentos	32
1.2.7 Diagnóstico	32
1.2.8 Tratamento	33
1.2.9 Diagnósticos diferenciais da intoxicação por monensina em ruminantes	34
2 SURTO DE INTOXICAÇÃO POR MONENSINA EM OVINOS NO DISTRITO FEDERAL	36
2.1 Material e métodos	36
2.2 Resultados	38
2.3 Discussão	46

3 CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cinco ovinos mortos intoxicados acidentalmente por monensina.....	37
Figura 2. Corte transversal do coração com áreas multifocais a coalescentes esbranquiçadas no miocárdio (ovino, jovem).....	40
Figura 3. Secção longitudinal do músculo esquelético com moderada necrose coagulativa das fibras, com infiltrado predominantemente histiocítico (H&E, ovino, jovem, 200x).....	42
Figura 4. Secção longitudinal do músculo esquelético com necrose coagulativa e discreta proliferação de células satélites (seta) (H&E, ovino, jovem, 400x).....	42
Figura 5. Secção transversal do músculo esquelético com acentuada hialinização das fibras e discreto infiltrado predominantemente histiocítico multifocal a coalescente (H&E, ovino, jovem, 200x).....	43
Figura 6. Fígado de ovino intoxicado por monensina com acentuada vacuolização do citoplasma dos hepatócitos na região periportal (H&E, ovino, jovem, 200x).....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Informações e sinais clínicos dos ovinos acidentalmente intoxicados por monensina.....	38
Tabela 2. Valores séricos de AST e CPK em vinte e oito ovinos acidentalmente intoxicados por monensina.....	39
Tabela 3. Alterações histopatológicas dos músculos estriados esqueléticos dos ovinos com toxicose por monensina.....	41
Tabela 4. Alterações histopatológicas dos músculos estriados cardíacos dos ovinos intoxicados por monensina.....	44

RESUMO

A monensina é um antibiótico ionóforo utilizado como aditivo na alimentação de animais de produção, como estimulantes do desenvolvimento e ganho de peso. A ingestão acima de 12 mg/kg pode ocasionar intoxicação em ovinos. Foi realizada revisão da literatura a cerca da utilização da monensina na alimentação de ovinos assim como foram analisadas as informações de um surto de intoxicação por monensina em ovinos de uma propriedade do Distrito Federal com aproximadamente 120 animais. Todos os ovinos receberam o antibiótico em uma mistura acidental de aproximadamente 750 mg/kg no concentrado por 2 dias. Os sinais clínicos mais frequentes foram anorexia, taquipneia, taquicardia e incapacidade dos animais de permanecerem em estação, culminando em morte súbita. Dosagens séricas de aspartato aminotransferase (AST) e da enzima creatina fosfoquinase (CPK) apresentaram-se em níveis muito elevados. Morreram mais de 40 animais, dos quais 29 foram necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da UnB. Durante a necropsia observaram-se, na musculatura esquelética e cardíaca, áreas pálidas multifocais a coalescentes. Os principais achados histopatológicos na musculatura estriada foram tumefação, hialinização e lise das fibras (necrose coagulativa), fibrose, proliferação de células satélites e infiltrado histiocítico. O músculo estriado esquelético foi mais severamente acometido que o miocárdio, no qual o músculo quadríceps femoral apresentou mais frequentemente as alterações.

Palavras-chave: Monensina, ionóforos, intoxicação, ovinos.

ABSTRACT

Monensin is an antibiotic ionophore used as a feeding supplement for farm animals, as stimulant of the development and weight gain. Ingestion of monensin over 12 mg/kg can cause intoxication in ovine. We reviewed the literature regarding the use of monensin in ovine nutrition and analyzed the information of a monensin intoxication outbreak in ovine from a property with 120 animals in Distrito Federal, Brazil. The entire herd of 120 animals received the antibiotic in an accidental mixture of approximately 750 mg/kg in the concentrate for 2 days. The most frequent clinical signs were anorexia, tachypnea, tachycardia, recumbancy and sudden death. Serum levels of aspartate aminotransferase (AST) and phosphokinase creatine enzyme (CPK) were well above the reference range. More than 40 animals died and 29 were necropsied at the Laboratory of Veterinary Pathology at the University of Brasília. Grossly, skeletal and cardiac muscles had multifocal to coalescing pale areas. The main histological findings at the striated muscles were tumefaction, hyalinization and fragmentation of fibers (coagulative necrosis), fibrosis, proliferation of satellite cells and infiltration of histiocytes. The skeletal muscle was more severely affected than the myocardium, and the quadriceps femoris presented more frequently the described changes.

Keywords: Monensin, ionophores, intoxication, ovine.

INTRODUÇÃO

A monensina, um antibiótico ionóforo, é um produto metabólico produzido pelo *Streptomyces cinnamonensis*, usado como aditivo na alimentação animal com o propósito de estimular o desenvolvimento e o ganho de peso. Os ionóforos são capazes de interagir passivamente com íons formando complexos lipossolúveis, servindo desta forma, como veículos de transporte iônico através de membranas biológicas, alterando a homeostase intracelular e provocando distúrbios celulares funcionais e morfológicos (NICODEMO, 2001).

Quando a dose for maior que 12 mg/kg leva a intoxicação em ovinos, devido ao intenso metabolismo de cálcio nas fibras musculares, de forma que a sobrecarga intracelular de cálcio pode exceder a capacidade homeostática e levar a alterações degenerativo-necróticas na fibra muscular (NOVILLA, 1992; ROZZA et al. 2007).

Os sinais clínicos e as lesões musculares dependem do tempo e da quantidade de substância tóxica consumida. São frequentemente citados na literatura anorexia, dispneia, diarreia, depressão, tremores musculares, estase ruminal, fraqueza muscular, desordens locomotoras (como diminuição do reflexo de flexão dos membros, emboletamento dos membros torácicos e relutância ao exercício), urina de coloração enegrecida, decúbito e morte. Há descrições de mortes súbitas, cursos superagudos, agudos, subagudos e crônicos (ROZZA et al. 2007).

Em casos de morte após curso agudo, as lesões macroscópicas são pouco evidentes ou ausentes (FRANÇA et al. 2009), podendo se apresentar como áreas branco-amareladas distribuídas pelo miocárdio e pela musculatura esquelética (RIET-CORREA et al. 2007). As alterações microscópicas mais evidentes nesta toxicose em ovinos estão no músculo esquelético (RADOTITS et al. 2002), e incluem lesões degenerativas e necróticas, consistindo em tumefação, necrose coagulativa e lise das miofibras (HALL, 2004). Em casos prolongados podem ocorrer processos regenerativos e de fibrose muscular (RIET-CORREA et al. 2007).

A intoxicação espontânea por antibióticos ionóforos em ovinos é pouco relatada no Brasil. Desta forma, pretende-se apresentar com este trabalho, revisar a literatura a cerca da utilização da monensina na alimentação, assim como descrever desde os sinais clínicos até as alterações histopatológicas presentes em um surto de intoxicação por monensina em ovinos no Distrito Federal.

1. REVISÃO DE LITERATURA

1.1 Antibióticos ionóforos

Os antibióticos ionóforos, utilizados desde 1970, tem diversos efeitos, porém são mais utilizados como promotores de crescimento, coccidiostáticos, antimicrobianos e reguladores do pH ruminal. O uso de ionóforos está relacionado com a melhora das qualidades organolépticas da carne e com a prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, com conseqüente diminuição da mortalidade (SALMAN et al. 2006).

Os resultados variados, em parte, ocorrem devido às diferentes condições experimentais. Também pode ser relacionado ao fato de seus mecanismos de ação ainda não terem sido completamente elucidados (SALMAN et al. 2006). Porém, em geral, os efeitos tornam a produção animal mais eficiente e reduzem os custos de produção.

Os ionóforos são substâncias produzidas principalmente por bactérias que agem de forma análoga aos antibióticos e estão divididos em três classes de acordo com seu modo de transporte: neutros, formadores de canal e carboxílicos. Os neutros não apresentam atividade antibacteriana eficaz e por isso, não são muito usados, enquanto os formadores de canal induzem à formação de pequenos poros na bicamada lipídica da membrana por onde os íons atravessam. Já os ionóforos carboxílicos, também conhecidos como antibióticos poliéteres, são os mais utilizados e produzidos pela fermentação de várias espécies de *Streptomyces spp* e *Actinomadura spp* (NOGUEIRA et al. 2009).

Atualmente existem mais de 120 ionóforos descritos, mas somente monensina sódica, lasalocida, salinomicina e laidomicina propionato são aprovadas para uso em dietas de ruminantes. A monensina teve seu uso aprovado nos EUA, para gado de corte em confinamento em 1976 e para animais em pastejo em 1978 (WATANABE & SARTORI, 2009).

A monensina, um ionóforo carboxílico, tem sido um dos mais utilizados atualmente. Ela é utilizada extensamente na produção animal por melhorar a eficiência do metabolismo energético, além de diminuir a incidência de distúrbios digestivos.

1.1.1 Mecanismo de ação da monensina

A molécula de monensina é um poliéter carboxílico que se liga a íons e os carrega através da membrana celular. A monensina tem um grupamento carboxílico exposto, devendo

ser não-protonado para favorecer seu movimento livremente através da membrana celular. A ligação sequencial de íons metálicos e prótons permite a monensina agir como metal/próton antiporte. O grupamento carboxílico tem um pKa ligeiramente alcalino, sendo a monensina mais hábil em inibir bactérias, quando o pH é ácido (CHOW e RUSSELL, 1990; apud LANA et al. 2001).

O mecanismo de ação dos ionóforos na célula consiste na formação de complexos lipídeo-solúveis com cátions mono e divalentes, que alteram a permeabilidade da membrana, facilitando o fluxo de íons para o seu interior e comprometendo o equilíbrio osmótico e eletrolítico dos microrganismos, o que leva a turgidez e degeneração dos mesmos (KAWAZOE, 2000).

Os efeitos tóxicos são decorrentes da ingestão acidentalmente ou em doses elevadas que causam nas membranas das células dos hospedeiros, translocação de íons e rompimento de gradientes iônicos (NOGUEIRA et al. 2009).

Para entender o mecanismo de ação da monensina, é necessário saber que a maioria das células expelle prótons ativamente (via ATPase) através da membrana celular e mantém o interior mais alcalino. As bactérias mantêm, internamente, concentrações de potássio muito altas, maiores que no meio externo. As concentrações internas altas de potássio são necessárias não só para a síntese de proteína, como também para tamponar o pH intracelular por meio do mecanismo de troca de K^+/H^+ (potássio/hidrogênio). É necessário que o excesso de prótons (como o hidrogênio) seja expulso da bactéria para que o pH interno se estabilize. Esse gradiente de pH (ΔpH) cria um gradiente químico de prótons; como o interior da membrana é mais negativo que o exterior, é criado também um potencial elétrico ($\Delta \psi$). Ambos são responsáveis pela formação da força motriz de prótons, que pode ser utilizada para importar solutos para dentro da membrana (RUSSEL, 1987).

No rúmen, o Na^+ é o cátion extracelular predominante e a concentração ruminal de K^+ é, geralmente, cinco vezes menor do que o Na^+ . As bactérias ruminais usualmente mantêm uma concentração de Na^+ extracelular maior do que intracelular, porém há relatos de que ocorra o contrário em *Streptococcus bovis* (SALMAN et al. 2006).

Os ionóforos são moléculas altamente lipofílicas, com exterior hidrofóbico e interior hidrofílico, capazes de se ligar a cátions. As membranas celulares são compostas por dupla camada lipídica e para translocar os íons, necessitam de alta concentração de energia. Os ionóforos são capazes de bloquear e carregar íons, facilitando seu movimento através das membranas. Alguns ionóforos são carreadores móveis dentro da membrana e são seletivos para certos íons (RUSSELL & STROBEL, 1989). Estes antibióticos formam complexos com

cátions monovalentes e bivalentes, como potássio, sódio, cálcio e magnésio que são biologicamente significantes, entretanto, possuem afinidade diferenciada por estes íons. A monensina sódica medeia primariamente o sódio, pois sua afinidade a este íon é dez vezes maior do que ao potássio, e não tem afinidade por íons bivalentes (PRESSMAN, 1976; apud RANGEL et al. 2008).

Quando a monensina liga-se à membrana celular, a primeira reação que ocorre é a rápida saída de K^+ (potássio) e uma entrada de H^+ (hidrogênio) na célula, provocada pela mudança do gradiente iônico externo. O H^+ acumulado no interior da célula ocasiona diminuição do pH. A célula responde a esta queda no pH com uma segunda reação caracterizada pelo transporte de Na^+ (sódio) para dentro e de H^+ para fora da célula, embora esta seja menos eficiente que a primeira reação (RUSSELL & STROBEL, 1989).

Outra forma de exportar o H^+ é por meio da bomba de próton ATPase. Assim, grande parte da energia produzida pela célula é utilizada pelas bombas de Na^+/K^+ e de próton ATPase, na tentativa de manter o pH e o balanço iônico celular. Com o passar do tempo, a célula se torna incapaz de continuar metabolizando a glicose, diminuindo a capacidade de crescimento e de reprodução das bactérias, que acabam morrendo ou assumem um nicho microbiano sem expressão ruminal (RUSSELL & STROBEL, 1989).

A consequência das interações antimicrobianas é a importância que o pH do rúmen e a concentração de íons (K^+ e Na^+) podem ter na resposta à suplementação de ionóforos. A disponibilidade de íons H^+ (pH ácido) no meio extracelular é fundamental para a exaustão do K^+ intracelular, e a alta concentração externa de K^+ inibe a saída de K^+ e a entrada de H^+ . A troca líquida de K^+ por Na^+ e H^+ , mediada pela monensina em *S. bovis*, foi definida pelos gradientes de Na^+ e K^+ . Esse fluxo depende ao menos em parte de alta concentração de Na^+ extracelular (RUSSEL, 1987).

Entretanto, Salman et al. (2006) relata que para a máxima ação da monensina é necessário que os níveis de K^+ no meio externo sejam baixos para que não haja a troca iônica apenas entre Na^+ e K^+ (bomba de sódio e potássio para carreamento de nutrientes para o interior da célula). Quando os níveis de Na^+ no meio externo são altos, as trocas iônicas promovidas pela monensina ocorrem entre Na^+ e H^+ e caracterizam a máxima ação do ionóforo. Dietas de animais em terminação possuem relação K^+/Na^+ equilibrada para o máximo efeito da monensina.

Estudos relatam que bactérias ruminais provenientes de animais recebendo dieta exclusiva de forragem são mais sensíveis à monensina que aquelas de animais sob dietas ricas

em concentrado (LANA et al. 2001). Isto indica que dietas contendo volumoso aparentam ter maior benefício no desempenho de ruminantes recebendo ionóforos.

A seletividade bacteriana do ionóforo depende da permeabilidade do invólucro celular, sendo que bactérias gram negativas (contém membrana externa lipofílica e realizam fosforilação por transporte de íons) são mais resistentes à ação dos ionóforos do que as gram positivas (NICODEMO, 2001). Estudos descrevem que protozoários e fungos são sensíveis a monensina, por não possuírem uma membrana mais externa (SPEARS, 1990).

1.1.2 Monensina na nutrição

Utiliza-se a monensina com frequência na dieta de ruminantes devido à modificação que ela acarreta na fermentação ruminal. Ocorre uma mudança dos produtos gerados durante o metabolismo das bactérias selecionadas, proporcionando vantagens nutricionais, metabólicas e na performance do animal (OLIVEIRA et al. 2005), além de controlar a acidose de animais alimentados com altas porcentagens de concentrados na dieta.

Os ionóforos, principalmente a monensina, têm seus efeitos benéficos relatados por diversos autores, tais como: melhora na eficiência do metabolismo energético ruminal, pois altera a proporção dos ácidos graxos voláteis produzidos no rúmen; redução da degradação de proteína dietética já que podem diminuir em até 10 vezes a população de bactérias proteolíticas (fermentadoras de aminoácidos); aumento da digestibilidade dos alimentos; e redução na incidência de algumas enfermidades que ocorrem principalmente em cordeiros confinados em dietas de alto concentrado como acidose láctica, timpanismo e coccidiose (WATANABE & SARTORI, 2009).

Todos estes efeitos causam uma melhoria no desempenho animal, gerando benefícios diretos e indiretos no ganho de peso e conversão alimentar, o que implica diretamente na margem de lucro do produtor. A utilização de ionóforos produz alterações favoráveis nos ganhos, mas a extensão desta modificação depende da qualidade da dieta, bem como da idade e condição corpórea do animal (SPROTT et al. 1988).

Entretanto, os ionóforos podem afetar os processos da membrana celular de células eucarióticas e de organelas intracelulares (como a mitocôndria), especialmente os sistemas dependentes de gradiente elétricos, excitabilidade ou regulação osmótica. Com essa alteração, relata-se que o intestino delgado seria o provável alvo inicial de ação dos ionóforos, alterando a absorção de nutrientes, como aminoácidos e açúcares (NOVILLA, 1992).

A monensina pode ser utilizada em suplementos líquidos e secos, misturada ao suplemento energético-proteico de animais em pasto, em bloco ou em mistura granulada (STOCK & MADER, 1998 apud SANTOS et al. 2012).

1.1.2.1 Alteração dos ácidos graxos e da energia

Da matéria orgânica digerível consumida pelos ruminantes, cerca de 90% são fermentadas no rúmen-retículo. Os principais produtos desta fermentação são os ácidos graxos voláteis (acético, propiônico e butírico), que são absorvidos pelo epitélio ruminal; os gases metano e dióxido de carbono, que são eliminados via eructação; e as células microbianas que, ao serem digeridas no intestino delgado, liberam aminoácidos e ácidos graxos (HUNGATE, 1966, apud OLIVEIRA et al. 2005).

Devido à ação da monensina, há diminuição das bactérias gram positivas, produtoras de ácidos acético e butírico, e de forma indireta, os gases metano e o dióxido de carbono. Com isso há menor consumo dos substratos energéticos, um fator determinante para a proliferação das bactérias gram negativas, produtoras de ácido propiônico, principal precursor de glicose em animais ruminantes. Além disto, as bactérias gram negativas que utilizam o hidrogênio para formar ácido propiônico provocam uma menor produção de metano (por ser o H⁺ precursor do gás metano), melhorando o metabolismo energético do rúmen (DORNAS, 2012).

Durante a formação dos ácidos acético e butírico ocorre à produção de dióxido de carbono e metano, e com isso, perda de energia. No entanto, na formação do ácido propiônico isto não ocorre. Como os ionóforos atuam favorecendo a produção do ácido propiônico e diminuindo a dos ácidos acético e butírico, há conseqüentemente, maior eficiência no processo fermentativo e menor perda energética (BAGG, 1997; apud OLIVEIRA et al. 2005).

O metano é eliminado pela eructação e sua produção pode representar 12% da perda energética do alimento. Os ionóforos podem diminuir a produção de metano em 30% já que o rúmen é um meio anaeróbico e a oxidação dos substratos deve estar acoplada às reações de redução. Juntamente com a redução da produção do metano há também, diminuição de distúrbios metabólicos, como o timpanismo, e maior produção de energia disponível para propósitos produtivos (SALMAN et al. 2006).

O decréscimo da concentração de amônia ruminal vai depender da taxa de proteína/carboidrato degradável no rúmen, uma vez que em baixas taxas, a produção de amônia ruminal e a ação da monensina são mínimas. O efeito dos ionóforos é maior em dietas

à base de forrageiras ricas em proteínas, pois quando administrado grandes quantidades de volumosos a taxa de degradação de proteína é muito maior que a taxa de fermentação de carboidratos e os níveis de amônia ruminal geralmente são altos (RUSSELL, 1996; apud LANA et al. 2000), e com o consumo da monensina há a diminuição da produção de amônia.

Além do menor gasto energético na fermentação e maior aproveitamento de variados nutrientes energéticos, a monensina reduz a porcentagem de amido digerido no rúmen e aumenta a quantidade de amido digerido no intestino, resultando em mais energia absorvida como glicose no intestino, do que como ácido graxo volátil no rúmen, e assim, permite o uso mais eficiente da energia. A monensina também pode aumentar a capacidade enzimática para a digestão do amido no intestino delgado, e nesses animais maior atividade da amilase é encontrada nas fezes e pâncreas de bovinos que recebem monensina (SALMAN et al. 2006).

1.1.2.2 Alteração do pH ruminal

Outro efeito benéfico que pode advir do uso de ionóforos, é o controle do pH ruminal (OLIVEIRA et al. 2005). Como os ruminantes não sintetizam celulase, a sua digestão é realizada exclusivamente pelas bactérias ruminais celulolíticas, as quais são muito sensíveis ao declínio do pH, logo, a digestão da celulose pode ser aumentada pelo decréscimo na concentração de lactato e aumento no pH ruminal. Entretanto, quando os ruminantes são alimentados com dietas para terminação, ricas em cereais, o pH ruminal pode cair drasticamente, causando acidose ruminal, a qual está associada com o aumento do lactato, um ácido muito mais forte do que os ácidos graxos voláteis típicos. A acidose ruminal, em casos mais severos, pode levar o animal à morte (SALMAN et al. 2006).

Os ionóforos diminuem a concentração de lactato, limitam a queda do pH nesse ambiente e propiciam melhores condições para o desenvolvimento de bactérias celulolíticas no rúmen (RUSSEL & STROBEL, 1989). De acordo com Salles & Lucci (2000), os valores do pH no material ruminal apresentaram aumento linear significativo com o emprego de níveis mais elevados de monensina. Porém outros autores não encontraram resultados significativos de alteração do pH ruminal (ZINN & BORQUES, 1993).

Entretanto, há casos em que a administração na dieta dos ionóforos não altera o pH, sendo o caso de dietas com grande quantidade de forragens. Isto ocorre devido o pH ruminal ser influenciado principalmente pela produção de saliva. Por isso, animais alimentados com dietas contendo elevada porcentagem de alimentos volumosos normalmente apresentam pH ruminal sempre próximo à neutralidade, graças ao maior estímulo de produção de saliva,

durante os processos de ingestão e regurgitação dos alimentos. Nestes casos, os efeitos da monensina sobre o pH são pouco expressivos (OLIVEIRA et al. 2005).

1.1.2.3 Alteração na utilização de proteína e do nitrogênio

O requerimento proteico dos ruminantes para manutenção e produção é suprido pela proteína metabolizável, que é o somatório dos aminoácidos absorvidos no intestino delgado provenientes da digestão microbiana e dos alimentos que escapam da fermentação ruminal (CHALUPA, 1980; apud OLIVEIRA et al. 2005). Contudo, quanto maior a produção da microbiota ruminal, menor será a quantidade de fontes proteicas não degradáveis no rúmen, necessárias para ganho proteico animal.

Os ionóforos, por alterar a flora ruminal, promovem a proteólise e a diminuição na produção de amônia ruminal, permitindo a sua digestão pós-ruminal e afetando a taxa de absorção de aminoácidos (DORNAS, 2012). Segundo Yang & Russell (1993), mencionado por Oliveira et al. (2005), uma forma de se reduzir a fermentação de proteínas alimentares, ou seja, diminuir a concentração de amônia ruminal, é controlando as bactérias proteolíticas com a adição da monensina sódica.

Portanto, quando há fornecimento de forragens ricas em proteínas ou mesmo quando suplementada abaixo dos requisitos, o uso de ionóforos se torna bastante interessante.

Entretanto, há estudos em que a utilização da monensina não influenciou os parâmetros relacionados à proteína bruta (THORNTON & OWENS, 1981). Diferentemente desse resultado, Rodrigues et al. (2001), estudando o efeito do uso de monensina na digestibilidade da proteína bruta de dietas com diferentes proporções de volumoso em ovinos, verificaram que a utilização do ionóforo melhorou a digestibilidade da proteína bruta, independentemente da proporção de volumoso avaliada.

A maior proporção de proteína da dieta em relação à proteína microbiana que entra no intestino delgado pode explicar a maior digestibilidade aparente do nitrogênio em ruminantes que recebem ionóforos (SALMAN et al. 2006).

Há estudos que relatam que a retenção nitrogenada, em relação ao total de nitrogênio absorvido, tem interação entre dose de monensina e a dieta consumida, entretanto vários trabalhos diferenciam em questão ao tipo de dieta consumida (RODRIGUES et al. 2001). Porém, outros pesquisadores, não observaram efeito dos ionóforos sobre a retenção nitrogenada (THORNTON & OWENS, 1981; ROGERS & DAVIS, 1982).

O fornecimento de monensina a bovinos promove melhor aproveitamento do nitrogênio dietético, como resultado do menor consumo de matéria seca e da consequente redução da ingestão de nitrogênio e diminuição na fermentação de peptídeos e aminoácidos no rúmen, em virtude da menor desaminação e do aumento desses peptídeos e aminoácidos em nível intestinal, causando aumento na digestibilidade do nitrogênio (MCGUFFEY et al. 2001, apud OLIVEIRA et al. 2007).

1.1.2.4 Alteração da digestibilidade e consumo

Por agirem nas células do trato gastrointestinal, os ionóforos podem afetar a digestão e absorção de nutrientes. Embora vários pesquisadores demonstrem pequenos a moderados efeitos benéficos dos ionóforos sobre a digestibilidade ou degradabilidade dos alimentos, outros não demonstram qualquer efeito (RODRIGUES et al. 2001, OLIVEIRA et al. 2007).

Todavia, acredita-se que aumentos no fluxo de sódio e na bomba sódio-potássio no trato gastrointestinal podem afetar a taxa de absorção, porque o transporte ativo de muitos nutrientes está acoplado ao transporte de sódio e a energia de transporte é derivada da $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ (SALMAN et al. 2006).

A digestibilidade é influenciada pelo tipo de dieta, pelo nível de ingestão dos alimentos e, consequentemente, pela taxa de passagem no trato gastrointestinal. Esses fatores dependem da espécie e idade do animal, do processamento e da composição química dos alimentos, da inclusão de aditivos na ração, da temperatura ambiente e da disponibilidade de água (SILVA & LEÃO, 1979; apud OLIVEIRA et al. 2007).

A fonte da fibra e a composição da dieta explicam em partes as variações nas respostas da energia digestível ao fornecimento de ionóforos. Bedo et al. (1990) ao fornecerem monensina a ovinos alimentados com dietas formuladas com diferentes proporções de feno e concentrado, relataram que a eficiência da monensina na melhora da digestibilidade é variável e inconsistente.

Os ionóforos aparentam melhorar a digestibilidade da fibra, devido à influência negativa sobre o consumo de alimentos, já que este reduz a ingestão, e por consequência afeta a taxa de passagem do material sólido do rúmen para os outros compartimentos gástricos. Desse modo, a partícula fibrosa permanece um maior tempo no ambiente ruminal, prolongando assim o tempo de fermentação (SCHELLING, 1984).

O enchimento do rúmen e a taxa de passagem têm influência direta sobre o período de permanência dos alimentos no rúmen, afetando assim a fermentação microbiana e a

utilização do nitrogênio, modificando consequentemente, os produtos originados da fermentação. Alguns estudos indicam que a monensina sódica diminui a taxa de passagem dos alimentos e contribui para o enchimento ruminal (SCHELLING, 1984).

De acordo com Lemenager et al. (1978), citado por Salman et al. (2006), a monensina pode reduzir a taxa de passagem no rúmen em 44% de animais alimentados com gramínea de baixa qualidade e reduzir a taxa de passagem no trato como um todo em 10% em bovinos em pastejo.

A redução do consumo de alimentos em ruminantes tem sido observada com a utilização de monensina sódica. Segundo Goodrich et al. (1984) a ingestão de alimentos diminui à medida que se eleva a concentração de monensina. Porém, segundo Rodrigues et al. (2001) muitos autores não observam este fato nos seus experimentos ou discordam em relação ao tipo de alimento.

Contudo há até hoje um enigma sobre os mecanismos pelos quais a monensina possivelmente promove a redução do consumo. Há suposições de que a menor ingestão de alimentos está mais correlacionada ao aumento da energia líquida da dieta devido à mudança no perfil microbiano, que provoca mudança da produção dos ácidos graxos voláteis e aumento de aminoácidos potencialmente digeríveis no intestino delgado (CLARY et al. 1993, apud OLIVEIRA et al. 2007).

Porém, há autor que relata poder ocorrer aversão ao alimento suplementado com ionóforo, o que indica um condicionamento por estímulos pós-ingestivo, diminuindo sua ingestão (FRANCO, 2007).

Possivelmente em dietas altamente energéticas o consumo seja mais influenciado por aspectos fisiopatológicos, como no caso de pH ruminal excessivamente baixo, antes que pela produção de ácido propiônico, o disparador do gatilho da saciedade em ruminantes (RODRIGUES et al. 2001).

Vários dados experimentais com monensina para ruminantes resultaram em melhora significativa na conversão alimentar, que leva a melhora no desempenho animal. De modo semelhante, Medel et al. (1991), citado por Oliveira et al. (2007), também verificaram que o fornecimento de monensina a bovinos em confinamento promoveu diminuição no consumo, sem alterar o ganho de peso, ocasionando redução na conversão alimentar.

1.1.2.5 Modificação na ingestão de minerais

Os mecanismos pelos quais os ionóforos afetam a absorção mineral não são bem claros. A absorção aparente do magnésio, fósforo e cálcio tem sido consistentemente aumentada em ruminantes pelo uso da monensina (SPEARS, 1990). Segundo Salman et al. (2006) as absorções aparentes de potássio e sódio não têm sido consistentemente afetadas pelo fornecimento de ionóforos, sendo que o seu fornecimento aumenta a absorção de K⁺ em alguns estudos, mas não em outros.

Sobre a inclusão da monensina no suplemento mineral constatou-se reduzir aceitação pelos animais, com menor frequência de visitas aos cochos, parcela menor do rebanho que realizava a visita em cada ocasião, ou ainda quantidade de suplemento consumida em cada visita (FRANCO, 2007).

1.1.3 Efeitos sobre a carcaça

A utilização de ionóforos com dietas de alta qualidade, em diversas situações de experimentação, aumenta as taxas de ganhos de peso. Porém, há autor que encontraram efeitos negativos (GOODRICH et al. 1984), assim como há autores que não encontraram efeito do ionóforos significativos sobre os ganhos de peso (BEACON e MIR, 1985, ZINN & BORQUES, 1993).

As mesmas discordâncias ocorrem em relação às características de carcaça. Entretanto, Salles & Lucci (2000) encontraram resultados com mensurações de comprimento e rendimentos de carcaça que, segundo eles, aumentaram linearmente com o aumento do nível de monensina. Diferenças na quantidade de gordura entremeada (marmorização) e rendimento de carcaça foram registrados em alguns trabalhos (GOODRICH et al. 1984; BEACON e MIR, 1985; ZINN e BORQUES, 1993).

Contudo, quando presentes as mudanças nas características de carcaça pelo uso da monensina são altamente variáveis (GOODRICH et al. 1984).

1.1.4 Resistência microbiana

O ionóforo está relacionado ao movimento de íons, contudo, um aumento da atividade na bomba iônica pode fornecer um mecanismo de resistência bacteriana. Logo após os antibióticos se tornarem comercialmente disponíveis foi observado bactérias mutantes

resistentes. A resistência pode ocorrer de três maneiras: por síntese de enzimas pelos microrganismos que degradam o antibiótico, por alteração no alvo celular (ribossomos) e por mudança na permeabilidade celular. Como os genes que codificam resistência são transferidos para outras linhagens ou espécies, a eficiência do tratamento pode ser reduzida. Mas no caso dos ionóforos, mesmo depois de muitos anos continuam a aumentar o desempenho animal, o que sugere que a sensibilidade dos microrganismos ruminais é relativamente estável e o padrão de resistência é devido à fundamental diferença entre células. A resistência ao ionóforo provavelmente está mais intimamente ligada à estrutura de parede celular (SALMAN et al. 2006).

Alguns estudos revelam a existência de adaptação dos microrganismos ruminais aos ionóforos, o que pode estar relacionado com o estabelecimento de linhagens resistentes, além da resistência cruzada entre ionóforos. Aparentemente as linhagens resistentes toleravam 16-84 vezes mais monensina que as linhagens parentais não resistentes (DAWSON & BOLING, 1984; apud NICODEMO, 2001). Ainda não há relatos de resistência aos ionóforos em ovinos. Entretanto, em função de sua complexidade e alto grau de especificidade, os ionóforos parecem não contribuir para o desenvolvimento de resistência de microrganismos de importância humana (WATANABE & SARTORI, 2009).

Outro fato de questionamento é o se os resíduos das drogas farmacêuticas são prejudiciais ou não, e se podem contribuir para a resistência microbiana em humanos, no caso das pessoas consumirem os alimentos de origem animal. A União Européia em 2006, baseando-se no "Princípio da Precaução", proibiu o uso de ionóforos como aditivos alimentares (monensina sódica e lasalocida), mesmo na ausência de dados científicos conclusivos sobre seus possíveis efeitos prejudiciais ao consumidor. Outros países, no entanto, aprovam totalmente seu uso como aditivo alimentar, pois adotam o "Princípio da Prova", baseando-se em evidências científicas para uma tomada de decisão, como o caso dos Estados Unidos e Brasil (WATANABE & SARTORI, 2009).

Não há provas de que os ionóforos se acumulem no corpo humano (SALMAN et al, 2006), e aparentemente, a monensina é rapidamente excretada após sua ingestão, com mínima acumulação nos tecidos animais (WATANABE & SARTORI, 2009).

1.2 Intoxicação por monensina

Devido à facilitação do transporte iônico causado pela monensina, o tecido muscular é lesado principalmente devido ao intenso metabolismo de cálcio na miofibrila, por alterar a

contratilidade do miocárdio. Como resultado da sobrecarga de cálcio nas fibras musculares a capacidade homeostática é excedida, resultando em alterações degenerativo-necróticas na miofibrila (OSWEILER, 1996).

A acumulação de cálcio na mitocôndria resulta na abertura do poro de transição da permeabilidade mitocondrial e na falha da geração de ATP. O aumento citosólico de cálcio ativa certo número de enzimas com potencial de efeitos deletérios celulares. Estas enzimas incluem fosfolipases (que causam danos de membrana), proteases (que degradam a membrana e proteínas do citoesqueleto), endonucleases (que são responsáveis pela fragmentação do DNA e da cromatina), e, assim, acelera as ATPases (causa depleção de ATP). O aumento dos níveis de cálcio intracelular resulta na indução de apoptose, por ativação direta de caspases e pelo aumento de permeabilidade mitocondrial. A injúria não só desnatura as proteínas estruturais, mas também as enzimas, e assim bloqueia a proteólise de células mortas. Como resultado, eosinofilia e células anucleadas podem persistir durante dias ou semanas (COTRAN et al. 2010).

Tanto a fibra muscular tipo 1, quanto a tipo 2, são lesadas pelos ionóforos. Portanto, a monensina é um produto tóxico em elevadas quantidade, pois altera as membranas celulares que controlam o movimento dos íons, afetando a força das células de contração (OSWEILER, 1996).

A monensina é rapidamente excretada após sua ingestão, com mínimo acúmulo nos tecidos animais. Com isso, a acumulação da droga no organismo aparenta estar relacionada à velocidade de sua absorção comparada com a velocidade de excreção (SOUZA et al. 2008).

A eliminação da monensina ocorre principalmente pelas fezes, com menores quantidades sendo eliminadas pela urina e bile (BEZERRA Jr. et al. 2000). Entretanto, quando a taxa de excreção metabólica for excedida, ou seja, o animal consuma elevadas concentrações do antibiótico ionóforo na dieta, leva-se a intoxicação.

Contudo, o uso inadequado dessas drogas tem causado, em diversas espécies animais, intoxicações caracterizadas principalmente por miopatia e cardiomiopatia degenerativas (BONEL-RAPOSO, 2008).

Os ionóforos são considerados seguros quando usados para a espécie-alvo e nas doses recomendadas pelo fabricante. Entretanto, o uso inadequado de antibióticos ionóforos tem sido responsável pela intoxicação em bovinos (GAVA et al. 1997), equinos (BEZERRA Jr. et al. 2000), ovinos (FRANÇA et al. 2009), caprinos (BOURQUE et al. 1986), suínos (ARMIÉN et al. 1997), bubalinos (ROZZA et al. 2007), caninos (SEGEV et al. 2004),

lagomorfos (SALLES et al. 1994), aves (ANDREASEN & SCHLEIFER, 1995) e várias outras espécies.

1.2.1 Causas das intoxicações

Com o aumento exagerado da utilização dos agentes terapêuticos na medicina veterinária visando maior produtividade animal, o risco de intoxicações cresceu. Estas ocorrem geralmente, por falhas na preparação das dietas, equívocos nos cálculos das dosagens, erros na mistura da droga na ração e identificação de recipientes, associação com drogas potencializadoras do efeito, uso em espécies não recomendadas, fornecimento sem período de adaptação e ingestão excessiva por animais dominantes (NOVILLA, 1992; HALL, 2004).

A intoxicação também ocorre em bovinos e ovinos alimentados com cama de frango proveniente de granjas onde aves são tratadas com esse antibiótico, já que a dose recomendada para aves é muito superior à utilizada para outras espécies (SMITH, 2006; apud SALVADOR et al. 2009).

1.2.2 Dose tóxica

A dose terapêutica e tóxica varia conforme a espécie animal e o tipo de dieta envolvida. A dose terapêutica recomendada de monensina para ruminantes é 1 mg/kg, com intervalo de 24 horas, pela via oral (RADOSTITS et al. 2007).

A dose tóxica da monensina para ovinos é de 12 mg/kg. Para bovinos é de 26,4 mg/kg, equinos 2-3 mg/kg, suínos 16-50 mg/kg e caprinos 24 mg/kg (RADOSTITS et al. 2007).

Os equinos são os mais sensíveis a essa toxicose. As aves são os animais mais resistentes a monensina, sendo a dose tóxica de 200 mg/kg (RIET-CORREA et al., 2007). Os bubalinos, comparado com os bovinos, aparentam ser mais susceptíveis à intoxicação (ROZZA et al. 2007).

É necessária a adaptação dos animais ao consumo de monensina para evitar problemas de toxicidade. Contudo, a administração deve ser rigorosa segundo as recomendações do fabricante.

1.2.3. Sinais clínicos

Os sinais clínicos da toxicose são variáveis e vão depender da espécie acometida e do tempo de consumo da monensina. São frequentemente citados na literatura anorexia, dispneia, diarreia, depressão, tremores musculares, estase ruminal, fraqueza muscular, desordens locomotoras (como diminuição do reflexo de flexão dos membros, emboletamento dos membros torácicos e relutância ao exercício), urina de coloração enegrecida, decúbito e morte. Hiperemia das mucosas aparentes, hipertermia, desidratação, taquicardia e taquipneia também podem ser observadas. Porém, algumas alterações clínicas menos frequentes são relatadas, como sialorreia (ROZZA et al. 2007), gemidos e ranger de dentes (WOUTERS et al. 1997, BEZERRA Jr. et al. 2000), diarreia (NOVILLA 1992, BARROS 1993, ROZZA et al. 2007), e apoio da cabeça em objetos (WOUTERS et al. 1997).

Em ovinos, frequentemente a doença começa com recusa de alimento, estase ruminal, fraqueza muscular, andar lento e decúbito, e em casos crônicos apresentam atrofia dos músculos dos membros posteriores e um andar rígido (RADOSTITS et al. 2002).

Há relatos de mortes súbitas e descrições com cursos superagudos, agudos, subagudos e crônicos (ROZZA et al. 2007, BONEL-RAPOSO, 2008). Geralmente, altas concentrações de ionóforos causam intoxicação aguda com início dos sinais clínicos em 6-24 horas (NOGUEIRA et al. 2009), entretanto, em menores concentrações de consumo de ionóforo a manifestação clínica pode ocorrer em 2 semanas ou mais (NOVILLA et al. 1994). Contudo, a intoxicação por ionóforos pode causar morte rápida, em poucas horas, ou evoluir de forma crônica, levando a insuficiência cardíaca congestiva.

A causa da morte por intoxicação por antibióticos ionóforos é decorrente, ou da paralisia dos músculos respiratórios (secundária à degeneração de miofibras ou de neuropatia periférica) ou de alterações nos mecanismos contráteis do miocárdio (PERELMAN et al. 1993, apud RISSI & BARROS, 2010).

Sinais clínicos tais como relutância ao exercício e marcha irregular podem ser resultantes dos efeitos deletérios dos antibióticos ionóforos na distribuição dos íons na miofibrila (BEZERRA Jr. et al. 2000).

A apatia e a dificuldade de movimentos com evolução para incoordenação ocorrem devido à paralisia flácida por incapacitação muscular, devidos à degeneração e necrose muscular que ocorrem em função da exposição aos ionóforos. A incoordenação motora pode resultar da interferência do ionóforo na neurotransmissão periférica, mas não poderíamos

descartar a possibilidade de esse sinal clínico ser consequente à incapacitação muscular difusa causada pelas lesões musculares (VAN VLEET et al. 1987, apud FRANÇA et al. 2009).

De acordo com Nuytten et al. (1981), referenciado por Bezerra Jr. et al. (2000), na intoxicação por ionóforos, os sinais locomotores surgem sem associação ao exercício, e as lesões musculares são observadas principalmente nos membros pélvicos. Porém, Bezerra Jr. et al. (2000) relata que pode haver uma distribuição mais ampla, afetando os membros pélvicos e torácicos.

Os sinais respiratórios, como respiração entrecortada, ofegante e taquipneia, são atribuídos a miopatia degenerativa nos músculos intercostais e diafragma, a neuropatia periférica ou a edema pulmonar (VAN AMSTEL & GUTHRIE, 1986).

A hipertermia não foi associada com o grau de lesão muscular em ovinos intoxicados por antibióticos ionóforos. Provavelmente a hipertermia seja resultado da ação direta da droga ou de um metabólito gerado por ela, agindo como pirogênio exógeno (WOUTERS et al. 1997).

Não se sabe ao certo o motivo da diarreia, mas provavelmente, alterações iônicas na membrana celular das células intestinais sejam fatores importantes. Já mioglobínúria é uma alteração frequente quando há lesões musculares graves (HULLAND, 1985, apud FRANÇA et al. 2009), fato também relatado na intoxicação por narasina, um antibiótico ionóforo, em ovinos (WOUTERS et al. 1997).

Por serem lipídeo-solúveis, e a intensidade dos sinais clínicos serem dose-dependente, é provável que exista uma longa fase de eliminação dos ionóforos pelos compartimentos teciduais ou um longo período de reparação tecidual nos animais mais severamente afetados (PETERSON & TALCOTT, 2006).

1.2.4 Exames laboratoriais

As atividades plasmáticas das enzimas creatina fosfoquinase (CPK) e aspartato aminotransferase (AST) são caracteristicamente aumentadas após miopatias, por consequência da necrose da membrana plasmática da miofibra que permite que parte do conteúdo da miofibra passe para a circulação sanguínea. A CPK, por ser uma enzima citoplasmática, é liberada rapidamente em lesões iniciais, porém a AST é ligada a membrana, e com isso liberada mais tardiamente, somente quando a lesão se torna mais grave (VALBERG, 1996; apud BEZERRA Jr. et al. 2000). Segundo Riet-Correa et al. (2007) entre os achados laboratoriais da intoxicação há aumento da atividade de enzimas séricas como

creatina fosfoquinase, lactato desidrogenase e aspartato aminotransferase em consequência das lesões musculares.

A determinação da atividade sérica de CPK deve ser um método de diagnóstico auxiliar em casos de suspeita de intoxicação por antibióticos ionóforos (BEZERRA Jr. et al. 2000). A determinação da CPK também é de extrema importância para a monitorização da progressão ou recuperação dos danos musculares (NOVILLA et al. 1994).

Níveis elevados de proteinúria e mioglobulinúria são frequentemente observados nessa toxicose. Os parâmetros hematológicos não costumam ser alterados diretamente pela intoxicação por ionóforos (NOGUEIRA et al. 2009), caso haja alterações, as mudanças são secundárias as lesões musculares.

Somente há na literatura resultados de eletrocardiograma em cães, no qual não foram detectadas alterações no eletrocardiograma por monensina em cães (KARSAI et al. 1990, apud NOGUEIRA et al. 2009). No entanto, deve-se considerar que alterações no eletrocardiograma estão diretamente relacionadas ao local e à intensidade da necrose (PETERSON & TALCOTT, 2006).

1.2.5 Patologia

Aparentemente, os tecidos musculares esqueléticos são mais sensíveis aos agentes ionóforos tóxicos, porque essas substâncias tendem a ligar-se a estas estruturas (JONES et al. 2000). Há contradições na literatura, se a monensina afeta mais, em ovinos, o músculo estriado ou o músculo cardíaco. França et al. (2009) relata que a intoxicação por monensina em ovinos produz alterações no miocárdio e nos músculos esqueléticos, porém as lesões cardíacas predominam sobre as da musculatura esquelética. Em contrapartida Radostits et al. (2002) observou que os músculos esqueléticos dos ovinos foram mais seriamente acometidos. Entretanto, em equinos e bovinos, o coração tende a ser o órgão mais afetado (BONEL-RAPOSO, 2008). Em cães, suínos e coelhos, as lesões são mais evidentes na musculatura esquelética (SALLES et al. 1994).

Casos de ovinos que desenvolvem quadro hiperagudo ou agudo podem não apresentar alterações macroscópicas ou microscópicas evidentes nos músculos esquelético e cardíaco (WOUTERS et al. 1997). Há relatos que as visualizações das alterações musculares iniciais na microscopia são somente possíveis a partir de um dia pós-exposição ao princípio tóxico (CONFER et al. 1983).

O fato de ocorrerem casos de intoxicação sem lesões musculares esqueléticas e/ou cardíacas é um dado importante a ser considerado no diagnóstico da intoxicação a campo (BEZERRA Jr. et al. 2000). Por isso, em casos de suspeita de intoxicação por antibióticos ionóforos é indicada a realização do maior número de necropsias possíveis, coletando diversos músculos estriados de cada animal suspeito.

Macroscopicamente o quadro anatomopatológico frequentemente observado na necropsia são áreas e estrias brancas ou branco-amareladas focalmente extensas ou difusas distribuídas pelo miocárdio e pela musculatura esquelética, variando de intensidade. Casos de morte após curso agudo de intoxicação por ionóforos podem não conter lesões macroscópicas, ou essas serem pouco evidentes (WOUTERS et al. 1997; GAVA et al. 1997; BEZERRA Jr. et al., 2000; ROZZA et al. 2007). Hemorragias subepicárdicas e miocárdicas também podem ser encontradas (WOUTERS et al. 1997).

Nos bovinos as áreas pálidas nos músculos esqueléticos foram encontradas, principalmente, naqueles de maior atividade, como diafragma e quadríceps femoral (WOUTERS et al. 1997).

Na necropsia de bovinos hidropericárdio, hidrotórax, edema pulmonar, dilatação cardíaca, ascite, fígado com aspecto de noz moscada e edema subcutâneo de declive são observados com frequência (PERL et al. 1991, apud GAVA et al. 1997). Essas alterações são comumente observadas em bovinos com manifestação de insuficiência cardíaca crônica.

Há descrições de que os ovinos não apresentam lesões macroscópicas secundárias à insuficiência cardíaca (BONEL-RAPOSO, 2008). Entretanto, já foram observados macroscopicamente em ovinos, edema pulmonar, hidrotórax, ascite e palidez hepática, porém não se sabe afirmar se o edema pulmonar nos ovinos é secundário à insuficiência cardíaca aguda ou ao esforço durante a respiração (possivelmente decorrente de lesões no diafragma) (RISSI & BARROS, 2010).

Microscopicamente as principais alterações são representadas por miopatia e cardiomiopatia degenerativas e necrotizantes, constituídas em tumefação, intensa hialinização e lise das miofibras (necrose coagulativa). Em alguns locais as lesões apresentam-se de maneira difusas, enquanto em outros, observa-se isoladas ou em pequenos grupos. A necrose coagulativa caracterizava-se por ter as fibras musculares com arquitetura reconhecível, mas os núcleos e citoplasma exibem alterações características, no qual os núcleos têm um aspecto cariолítico, picnótico, ou cariorréxico, ou estão ausentes, e o citoplasma demonstra-se frequentemente intensa acidofilia (JONES et al. 2000). Nos cortes transversais, é possível

observar perda da forma poligonal característica das miofibras que assumem formas arredondadas, tumefeitas, e com marcada eosinofilia e hialinização (SOUZA et al. 2008).

Junto à degeneração e a necrose das miofibras costumam observar-se, dependendo do tempo de lesão, infiltrado de macrófagos e proliferação de fibroblastos entre as fibras. A mineralização geralmente ocorre de forma discreta (VAN VLEET et al. 1983, apud NOGUEIRA et al. 2009).

Os processos regenerativos são frequentes nos músculos esqueléticos, enquanto que a fibrose e tentativas abortadas de regeneração ocorrem mais frequentemente no miocárdio, devido à capacidade muito reduzida de mitose da fibra cardíaca (BONEL-RAPOSO, 2008). Contudo, no miocárdio a substituição de miofibras por tecido conjuntivo fibroso é frequentemente relatado, juntamente com infiltrado inflamatório mononuclear intersticial.

Em casos mais prolongados há fibras em regeneração, caracterizado pela presença de fibras com vários núcleos centrais enfileirados, bem como tumefação/degeneração de miócitos e proliferação de células satélites (FRANÇA et al. 2009). As células satélites são fontes de núcleos para que ocorra a mitose, formando mionúcleos necessários para o início da produção de sarcoplasma, ocorrendo assim a regeneração (CARLTON & MCGAVIN, 1998).

Rissi & Barros (2010) observaram histologicamente que ovinos afetados mostravam discreto grau de degeneração de miofibras na musculatura esquelética dos membros pélvicos e torácicos, caracterizada por perda da angulação das fibras musculares (em seções transversais), que apresentavam sarcoplasma tumefeito e intensamente eosinofílico.

As áreas de necrose com infiltrado inflamatório geralmente são demarcadas do tecido normal circundante. A liberação de peptídeos das células mortas estimula a inflamação, que faz com que tecido necrótico seja isolado e fagocitado, dissolvendo os detritos celulares necróticos (CHEVILLE, 1993).

No fígado, pode-se visualizar vacuolização no interior do citoplasma dos hepatócitos com núcleos deslocados perifericamente, caracterizando a degeneração gordurosa, geralmente observados na região centrolobular. Essa degeneração ocorre em doenças tóxicas, por haver uma exacerbação da produção de triglicerídeos (CHEVILLE, 1993).

Pode-se observar no fígado, necrose e congestão centrolobular, associadas à fibrose nos casos mais crônicos de insuficiência cardíaca (SCHWEITZER et al. 1984, apud GAVA et al. 1997). A necrose centro-lobular hepática provavelmente ocorre devido à hipóxia secundária à estase de origem cardíaca (FRANÇA et al. 2009). Salvador et al. (2009) observou em fígados de equinos células inflamatórias mononucleares e também de

macrófagos espumosos predominantemente na região periportal e em menor quantidade no espaço porta.

No pulmão de búfalos intoxicados por ionóforos geralmente há presença de hemorragia, congestão e enfisema (ROZZA et al. 2007). Pode haver nos rins degeneração dos túbulos uriníferos proximais (GRANT 1993, apud NOGUEIRA et al. 2009).

1.2.6 Associação com medicamentos

A interação com outras substâncias pode potencializar o efeito de vários ionóforos, por retardar sua eliminação do animal. O tiamulin, antibiótico diterpeno semissintético, retarda a eliminação da salinomicina, e causa intoxicação mesmo se ambos os componentes forem utilizados nas dosagens recomendadas (GANTER et al. 1995). Em experimentos *in vitro* o tiamulin inibe seletivamente o metabolismo oxidativo de outras drogas com as quais interage através da formação de complexo intermediário metabólico citocromo P450 (WITKAMP et al. 1995, apud NOGUEIRA et al. 2009).

Intoxicações também têm sido relatadas com associação de ionóforos com a administração de antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina. Mortes, após típicos sinais clínicos de intoxicação por ionóforos, ocorreram em bovinos entre 72 e 96 horas após os animais terem sido alimentados com ração contendo monensina, dentro dos níveis recomendados para a espécie, e grãos secos contaminados com os antibióticos macrolídeos eritromicina e claritromicina (BASARABA et al. 1999).

Em frangos, a administração de antibióticos macrolídeos com monensina resulta no decréscimo do consumo de comida e água e, conseqüentemente, no ganho de peso, aumento nos níveis de AST e CPK, e o quadro clínico-patológico são semelhantes ao observado na intoxicação por monensina/tiamulin (LACZAY et al. 1987, apud NOGUEIRA et al. 2009).

Há relatos que ingestão de sulfaquinoxalina (LACZAY et al. 1989), cloranfenicol (FRIEDMAN et al. 1998) e selênio (KHAN et al. 1993) junto à administração de antibióticos ionóforos causando sinais clínicos de intoxicação por ionóforo em diferentes animais.

1.2.7 Diagnóstico

O diagnóstico da intoxicação por ionóforo baseia-se na epidemiologia, nos achados clínicos e anatomopatológicos, confirmados pela presença da substância no alimento ingerido pelos animais (NOGUEIRA et al. 2009). Além disso, exames clínicos como a mensuração de

CPK e AST, que são indicativos de lesões musculares, contribuem como diagnóstico indicativo e complementar.

Os músculos esqueléticos e o miocárdio devem ser minuciosamente examinados, e os fragmentos desses tecidos devem ser colhidos em formalina a 10% para exame histológico. Devem-se evitar os artefatos da musculatura, para isso os fragmentos de músculos podem ser conservados refrigerados (nunca congelados) até a ocorrência e desaparecimento do *rigor mortis*, que pode levar 24 horas sem prejuízo microscópico, antes de serem fixados em formol (BONEL-RAPOSO, 2008).

Entretanto, a confirmação do diagnóstico deve ser feita pela determinação por cromatografia qualitativa e quantitativa de ionóforo na ração que estava sendo consumida pelos animais ou nos conteúdos gástricos (BONEL-RAPOSO, 2008).

1.2.8 Tratamento

Não há antídotos relatados para a intoxicação por ionóforos. É realizado somente tratamento de suporte dos sinais clínicos, embora muitos sem resultados positivos. O tratamento suporte é baseado na utilização de óleo ou carvão mineral para impedir uma maior absorção pelo intestino, soroterapia com fluidos isotônicos endovenosos para combater a desidratação e o choque hipovolêmico, e minimizar possíveis danos renais (NOGUEIRA et al. 2009). A solução cristalóide de ringer com lactato é a solução que apresenta composição mais próxima à do plasma, sendo empregada na maioria dos pacientes como fonte inicial e emergencial de reposição hidroeletrolítica (DAERO, 2002).

Há estudos que relatam que a prévia administração de selênio e vitamina E não altera a severidade dos sinais clínicos (VAN VLEET et al. 1987, apud NOGUEIRA et al. 2009). Todavia Bonel-Raposo (2008) observou que pré-tratamento com selênio e vitamina E pode ajudar a reduzir o efeito dos ionóforos, porém, não é efetivo após o início da enfermidade.

O melhor tratamento é a prevenção. Para isso, erros frequentes de manejo que levam a intoxicação devem ser banidos, além das recomendações da droga serem severamente cumpridas, observando criteriosamente as espécies permitidas e as doses recomendadas para cada uma.

Uma vez diagnosticada a doença a ração deve ser imediatamente suspensa. O significado econômico dessa intoxicação não se resume apenas à elevada mortalidade dos animais, mas também à redução do ganho de peso diário.

1.2.9 Diagnósticos diferenciais da intoxicação por monensina em ruminantes

Um dos principais diagnósticos diferenciais de miopatia tóxica em ovinos é a miopatia nutricional causada pela deficiência de vitamina E e selênio. No caso de deficiência de vitamina E/selênio, também conhecida como doença do músculo branco ou distrofia muscular nutricional, observa-se necrose, principalmente, nos músculos esqueléticos e no miocárdio, com posterior calcificação dos segmentos necróticos. Na epidemiologia da deficiência de vitamina E/selênio destaca-se a ocorrência em animais jovens superalimentados e de crescimento rápido (RIET-CORREA et al. 2007).

Em bovinos, deficiência de vitamina E/selênio, intoxicação pelas plantas *Senna occidentalis* (fedegoso), *Ateleia glazioviana* (timbó, maria-preta) e *Tetrapteryx spp* devem ser consideradas no diagnóstico diferencial, que pode ser facilitado pela epidemiologia (BARROS et al. 1999).

A intoxicação por *Senna (Cassia) occidentalis*, caracterizada por miopatia e cardiomiopatia degenerativas, acomete principalmente bovinos acima de um ano de idade. Em bovinos, as lesões ocorrem nos músculos esqueléticos, miocárdio e pulmão. Os principais sinais clínicos são diarreia, mioglobínúria, fraqueza muscular, ataxia dos membros posteriores, relutância em mover-se, decúbito lateral, esternal e morte. Na fase final da doença, há marcada elevação nos níveis séricos de CK e AST. À necropsia, verificam-se áreas pálidas, focais a coalescente na musculatura esquelética, e estrias esbranquiçadas no miocárdio. Microscopicamente há vários graus de degeneração, necrose e ruptura de fibras musculares esqueléticas, por vezes, associados a processos proliferativos e regenerativos (BARROS, 1993).

No caso de intoxicação por *Ateleia glazioviana*, abortos causados por *A. glazioviana* ocorrem em ovinos e equinos, entretanto, as outras duas formas da enfermidade (forma nervosa e forma cardíaca) tem sido diagnosticadas, até o momento, somente em bovinos (RIET-CORREA et al. 2007). Contudo, lesões musculares em ovinos não são associadas a *A. glazioviana*, apesar de que em bovinos é um forte diagnóstico diferencial.

Entretanto, as lesões cardíacas são mínimas ou inexistentes na intoxicação por *S. occidentalis*, porém, são marcantes na intoxicação por *A. glazioviana* em bovinos, que, por sua vez, não apresenta lesões nos músculos esqueléticos (BARROS et al. 1999).

Na intoxicação experimental por *Tetrapteryx multiglandulosa* (Malpighiaceae) em ovinos, observa-se alterações no miocárdio e no sistema nervoso. O coração dos ovinos apresentam áreas de fibrose associadas a infiltrado inflamatório mononuclear. No cérebro e

tronco encefálico dos animais que receberam a planta observa-se espongiose, principalmente na camada profunda do córtex e da substância branca subcortical. No cerebelo observa-se espongiose da substância branca, e na medula cervical há espongiose da substância branca e da substância cinzenta (RIET-CORREA et al. 2007).

A possibilidade da intoxicação por plantas são fortemente descartada quando estas não foram encontradas na propriedade. O diagnóstico diferencial da intoxicação por antibióticos ionóforos também deve incluir outras condições que causam lesões cardíacas e musculares, como o gossipol que afeta o miocárdio.

O gossipol é uma substância fenólica (polifenol) tóxica presente na semente de algodão (*Gossypium* sp) e de híbridos. A forma “livre” do gossipol é considerada tóxica, reduzindo a capacidade de transporte de oxigênio do sangue, resultando em respiração mais curta e edema pulmonar. A intoxicação resulta em anorexia, dispnéia, fraqueza, deficiência reprodutiva e morte. As lesões decorrentes da intoxicação incluem presença de grande quantidade de fluido proteináceo amarelo em todas as cavidades corporais, necrose hepática centrolobular, e degeneração e necrose do miocárdio (BOVINO et al. 2008). No exame microscópico do coração, além de revelar necrose ou degeneração de numerosas fibras do miocárdio, algumas fibras estão sem o número normal de núcleos, algumas possuem vacúolos grandes e pouco delineados nas áreas citoplasmáticas, e algumas estão intensamente atrofiadas (JONES et al. 2000).

2 SURTO DE INTOXICAÇÃO POR MONENSINA EM OVINOS NO DISTRITO FEDERAL

Silva L.F., Barbosa E.F.G., Novaes E.P.F., Borges J.R.J. & Castro M.B. Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Hospital Veterinário, Laboratório de Patologia Veterinária, 4508, Asa norte, 70910-900, Brasília, DF. 2012.

2.1 Material e métodos

As informações de um surto de intoxicação por antibiótico ionóforo, ocorrido em uma propriedade com 120 ovinos do Distrito Federal em novembro de 2009, foram analisadas.

O surto ocorreu em uma propriedade cujo rebanho recebeu o antibiótico ionóforo monensina em uma mistura accidental de 750 mg/kg no concentrado, devido a um equívoco no cálculo de dosagem para uso do produto. Após dois dias da administração do produto, surgiram os primeiros animais com sinais clínicos, incluindo sialorreia, febre, apatia, anorexia e mioglobinúria. Frente a suspeita de intoxicação por antibiótico ionóforo realizou-se a troca da ração por uma livre do produto. Mais de 40 ovinos morreram (figura 1), desses foram realizadas necropsias de 29 animais.



Figura 1. Cinco ovinos mortos intoxicados acidentalmente por monensina.

Não há dados do tempo de evolução da intoxicação até a morte desses animais. Não há histórico de administração concomitante com drogas potencializadoras do efeito da monensina, e os animais já estavam adaptados ao seu consumo.

Todas as informações clínicas dos animais foram obtidas com o veterinário responsável ou através de dados contidos na ficha clínica dos animais atendidos no Hospital Veterinário Escola de Grandes Animais da Universidade de Brasília. Em alguns animais intoxicados foram realizados hemograma e dosagens séricas de aspartato aminotransferase (AST) e creatina fosfoquinase (CPK).

Os animais foram necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da UnB (LPV/UnB) ou no Hospital Veterinário Escola de Grandes Animais da Universidade de Brasília para histopatologia.

Foram coletados fragmentos dos órgãos cavitários, sistema nervoso central, e fragmentos de músculos estriados esqueléticos provenientes de diferentes localidades, abrangendo os músculos tríceps braquial, bíceps femoral, subescapular, infraescapular, quadríceps femoral, glúteo e língua.

Os fragmentos coletados foram fixados em formol tamponado a 10%, clivados após 48-72 horas, incluídos em parafina, cortados na espessura média de 5 μ m, corados com

hematoxilina e eosina (H&E) e analisados em microscopia óptica, de onde se qualificou e quantificou as diferentes lesões dos grupos musculares coletados e dos demais órgãos.

2.2 Resultados

Exames clínicos de oito ovinos foram analisados e todas as informações dignas de nota foram descritas na tabela abaixo (tabela 1). Contudo, foram observados 62,5% (5/8) dos animais caídos, 83,3% (5/6) deprimidos, e todos (100%) (8/8) com as mucosas hiperêmicas. Metade dos animais (50%) (4/8) apresentaram taquicardia (média dos batimentos cardíacos foi 141,5/por minuto) e 42,8% (3/7) dos cordeiros intoxicados apresentavam taquipneia (média da frequência respiratória foi 86,8/movimentos por minuto).

Tabela 1. Informações e sinais clínicos dos ovinos acidentalmente intoxicados por monensina.

Ovinos	A	B	C	D	E	F	G	H
Sexo	Macho	Fêmea	Fêmea	Fêmea	-	Macho	Macho	Fêmea
Idade	2 meses	-	3 meses	-	-	-	-	-
Postura	Estação	Caída	Estação	Estação	Caída	Caída	Caída	Caída
Comportamento	Deprimido	-	Deprimido	Deprimido	Deprimido	Deprimido	Atento	-
Mucosas	Hiperêmicas	Hiperêmicas	Hiperêmicas	Hiperêmicas	Hiperêmicas	Hiperêmicas	Hiperêmicas	Hiperêmicas
Ap. Circulatório (bpm ^a)	132	160	124	164	116	92	160	184
Ap. Respiratório (mpm ^b)	120	60	40	164	48	40	-	136

^aBpm = batimentos por minuto

^bMpm = movimentos por minuto

No hemograma foi constatado neutrofilia em 62,5% (5/8) dos animais e linfopenia em 37,5% (3/8) dos ovinos. Entre os animais intoxicados na propriedade, foram realizadas coleta de sangue para análises de AST e CPK de 28 animais. Os valores de referência utilizados do AST são de 60 – 280 UI/L e de CPK são de 8,1 - 12,9 U/L (KANEKO et al. 2008). Os valores encontrados compõem a tabela 2.

Tabela 2. Valores séricos de AST e CPK em vinte e oito ovinos acidentalmente intoxicados por monensina.

Ovino	AST	CPK
1	268	240
2	310	480
3	830	970
4	310	240
5	1736	667
6	3190	480
7	6120	57560
8	SL	6240
9	3610	21860
10	5440	9470
11	164	513
12	50	240
13	3240	27230
14	360	720
15	150	240
16	50	240
17	200	240
18	2344	308
19	6120	30360
20	1040	SL
21	SL	51745
22	SL	1926
23	60	462
24	5910	4610
25	4810	19430
26	SL	847
27	780	480
28	1310	10440

SL – Sem leitura

Dentre os 24 valores encontrados de AST, 20,8% (5/28) dos animais estavam dentro dos valores de referência, 8,3% (2/28) estavam abaixo e 70,8% (17/28) acima dos valores de referência para espécie. Entretanto, o valor médio de AST foi de 2016,75 UI/L, sendo o maior valor encontrado 6120 UI/L, 21,8 vezes maior que o limite de referência.

Já em relação a CPK, dentre os 27 valores encontrados, todos estão acima dos valores de referência. O valor médio de CPK foi de 9194 U/L, sendo o maior valor encontrado 57560 U/L, 4462 vezes maior que o limite de referência.

Foram necropsiados 29 ovinos, sendo 48,3% (14/29) fêmeas e 51,8% (15/29) machos. A idade de 86,2% (25/29) dos animais era de aproximadamente 3 meses. Ao exame externo 17,2% (5/29) dos animais apresentavam a carcaça pálida. Durante a necropsia as alterações mais frequentes foram visualizadas nos músculos esqueléticos, sendo que 55,2% (16/29) dos animais apresentavam áreas pálidas em algum grupo muscular ou em mais de um deles, com disposição difusa a multifocal. Essas áreas esbranquiçadas estavam também presentes no músculo cardíaco de 44,8% (13/29) dos ovinos (figura 2). Foram encontrados petéquias no músculo cardíaco de 10,3% (3/29) dos animais, porém, em dois deles, eram mais evidentes na base do coração.



Figura 2. Corte transversal do coração, com áreas multifocais a coalescentes esbranquiçadas no miocárdio (ovino, jovem).

Na traqueia foi observado conteúdo espumoso em 24,1% (7/29) dos animais e conteúdo hemorrágico em 10,3% (3/29) dos ovinos, ambos em quantidade moderada.

Foram encontradas nos pulmões de 55,2% (16/29) congestão do órgão, 17,2% (5/29) estavam hipocreptante e em 6,9% (2/29) dos ovinos observou-se impressão das costelas no pulmão.

Em 17,2% (5/29) dos fígados dos animais intoxicados foram observadas áreas pequenas, circunscritas e esbranquiçadas que aprofundavam ao corte. Em 27,6% (8/29) dos ovinos havia evidência do padrão lobular.

A análise histopatológica, de um total de 73 fragmentos de músculos esqueléticos, demonstrou nos animais intoxicados fibrose em 86,3% (63/73) dos ovinos, 83,6% (61/73) com hialinização e regeneração (proliferação de células satélites) das fibras esqueléticas, necrose coagulativa em 79,4% (58/73), congestão em 67,1% (49/73) dos casos, 27,4% (20/73) dos animais com hemorragia, mineralização em 15,1% (11/73) dos ovinos, 91,8% (67/73) apresentava infiltrado de histiócitos predominante, infiltrado de plasmócitos em 54,8% (40/73) e em 43,8% (32/73) infiltrado de linfócitos (Figura 3, 4 e 5). Na tabela 3 segue as descrições específicas dos músculos esqueléticos.

Tabela 3. Alterações histopatológicas dos músculos estriados esqueléticos dos ovinos com toxicose por monensina.

Músculo	Necrose coagulativa							Infiltrado		
	Hialinização	Lise das fibras	Regeneração	Fibrose	Mineralização	Congestão	Hemorragia	Histiocítico	Linfocítico	Plasmocítico
Glúteo (n ^a = 13)	11 (84,6%)	10 (76,9%)	11 (84,6%)	13 (100%)	2 (15,3%)	12 (92,3%)	5 (38,4%)	11 (84,6%)	5 (38,4%)	10 (76,9%)
Infra escapular (n = 5)	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)	4 (80%)	2 (40%)	3 (60%)
Língua (n = 20)	15 (75%)	15 (75%)	15 (75%)	16 (80%)	3 (15%)	8 (40%)	4 (20%)	19 (95%)	11 (55%)	12 (60%)
Quadríceps femoral (n = 13)	12 (92,3%)	13 (100%)	12 (92,3%)	10 (76,9%)	0 (0%)	9 (69,2%)	1 (7,6%)	12 (92,3%)	4 (30,7%)	4 (30,7%)
Subescapular (n = 13)	12 (92,3%)	9 (69,2%)	11 (84,6%)	13 (100%)	4 (30,7%)	11 (84,6%)	6 (46,1%)	12 (92,3%)	4 (30,7%)	4 (30,7%)
Tríceps braquial (n = 9)	8 (88,9%)	8 (88,9%)	9 (100%)	8 (88,8%)	1 (11,1%)	5 (55,5%)	3 (33,3%)	9 (100%)	6 (66,6%)	7 (77,7%)

^an = Número de ovinos que tiveram o músculo coletados e analisados.

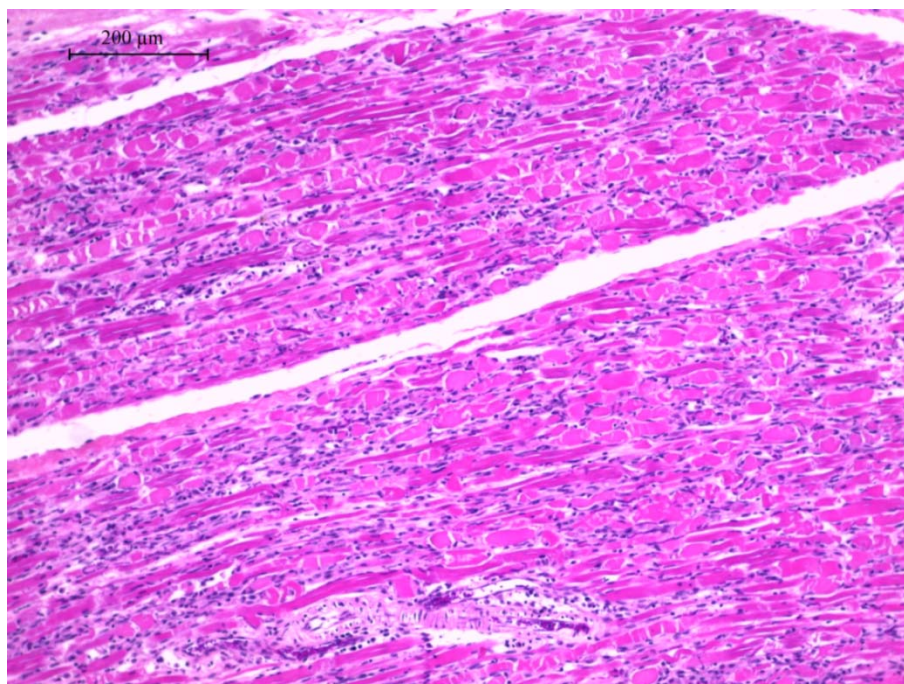


Figura 3. Secção longitudinal do músculo esquelético com moderada necrose coagulativa das fibras, com infiltrado predominantemente histiocítico (H&E, ovino, jovem, 200x).

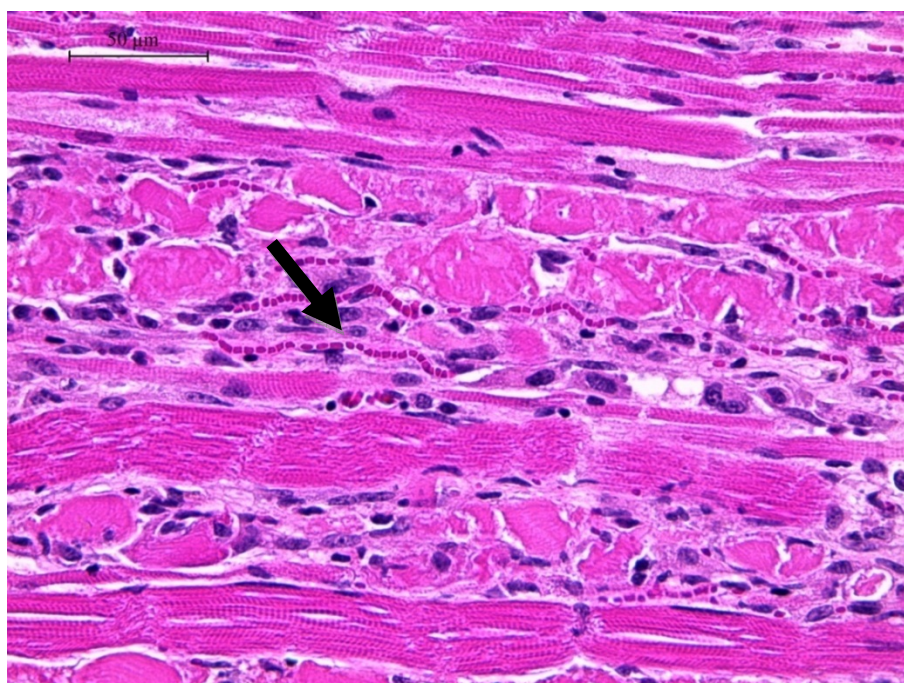


Figura 4. Secção longitudinal do músculo esquelético com necrose coagulativa e discreta proliferação de células satélites (seta) e infiltrado histiocítico (H&E, ovino, jovem, 400x).

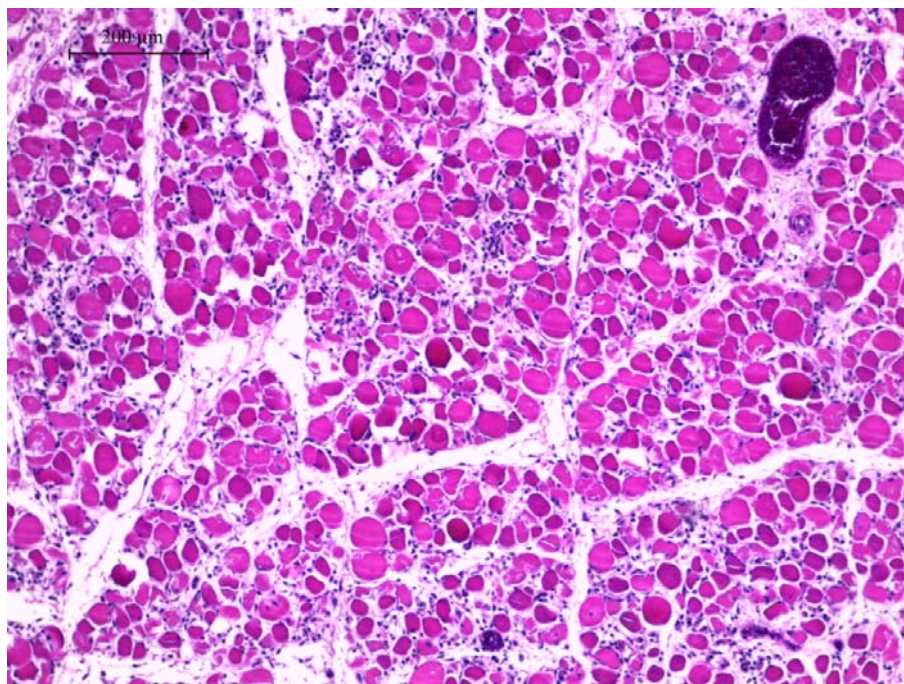


Figura 5. Secção transversal do músculo esquelético com acentuada hialinização das fibras e discreto infiltrado predominantemente histiocítico multifocal a coalescente (H&E, ovino, jovem, 200x).

Sobre a intensidade das alterações descritas no músculo estriado esquelético 57,1% (36/63) da fibrose, 67,2% (41/61) da regeneração das fibras, 57,1% (28/49) da congestão, 85% (17/20) da hemorragia, 100% (11/11) da mineralização, 46,3% (31/67) do infiltrado histiocítico, 95% (38/40) do infiltrado plasmocítico e 93,7% (30/32) do infiltrado linfocítico apresentaram-se predominantemente em discreta quantidade. Já a hialinização em 39,3% (24/61) dos casos, apresentou-se em moderada quantidade e 39,6% (23/58) das lises das fibras musculares eram acentuadas.

A tabela 4 descreve o resumo das alterações encontradas no músculo cardíaco. Em ordem decrescente, foram observados nos músculos cardíacos 81,5% (22/27) com infiltrado histiocítico, congestão em 74,1% (20/27), degeneração em 70,4% (19/27), infiltrado plasmocítico em 66,7% (18/27) e infiltrado linfocítico em 63% (17/27) dos músculos cardíacos, em 55,5% (15/27) dos músculos cardíacos observou-se necrose coagulativa, fibras retraídas em 51,8% (14/27), 48,1% (13/27) dos músculos cardíacos com fibrose, hemorragia em 37% (10/27), em 22,2% (6/27) dos músculos cardíacos havia edema e mineralização em 7,4% (2/27).

Tabela 4. Alterações histopatológicas dos músculos estriados cardíacos dos ovinos intoxicados por monensina.

Alteração	Com alteração				Sem alteração
	Total	Discreta	Moderada	Acentuada	
Necrose coagulativa	15 (55,5%)	6 (22,2%)	6 (22,2%)	3 (11,1%)	12 (44,4%)
Fibrose	13 (48,1%)	12 (44,4%)	1 (3,7%)	0 (0%)	14 (51,8%)
Mineralização	2 (7,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0 (0%)	25 (92,6%)
Congestão	20 (74,1%)	14 (51,8%)	6 (22,2%)	0 (0%)	7 (25,9%)
Hemorragia	10 (37,0%)	6 (22,2%)	3 (11,1%)	1 (3,7%)	17 (63,0%)
Infiltrado histiocítico	22 (81,5%)	14 (51,8%)	6 (22,2%)	2 (7,4%)	5 (18,5%)
Infiltrado linfocítico	17 (63,0%)	13 (48,1%)	4 (14,8%)	0 (0%)	10 (37,0%)
Infiltrado plasmocítico	18 (66,7%)	12 (44,4%)	6 (22,2%)	0 (0%)	9 (33,3%)
Degeneração	19 (70,4%)	15 (55,5%)	4 (14,8%)	0 (0%)	8 (29,6%)
Edema	6 (22,2%)	5 (18,5%)	1 (3,7%)	0 (0%)	21 (77,8%)

No pulmão de 100% (27/27) dos animais, foram observados atelectasia, congestão e enfisema alveolar. Em 77,8% (21/27) dos animais foram encontrados edema de alvéolos, 74,1% (20/27) com hemorragia, em 62,9% (17/27) havia infiltrados de macrófagos espumosos, 88,9% (24/27) continha infiltrado linfocítico, 92,6% (25/27) dos pulmões dos ovinos apresentavam infiltrado plasmocítico e em 85,2% (23/27) havia infiltrado neutrofílico. Também foram encontrados alterações de considerável importância, porém em menor quantidade, como em 7,4% (2/27) observou a presença de mineralização e em 29,6% (8/27) de necrose. Em 33,3% (9/27) animais havia a presença de broncopneumonia fibrino-necrótica bacteriana, variando de leve a moderada.

As alterações mais frequentemente observadas no baço foram hemorragia em 48% (12/25) e congestão em 16% (4/25). Havia hemorragia em 57,7% (15/26) dos rins dos ovinos e congestão em 61,54% (16/26). Na região cortical do rim havia em 15,4% (4/26) dos casos vacuolização irregular com núcleo centrais das células do epitélio tubular. Já em 29,6% (8/27) dos intestinos dos ovinos foram observados congestão.

Nos fígados dos ovinos foram observados degeneração vacuolar do citoplasma dos hepatócitos, com os núcleos deslocados perifericamente, em 77,8% (21/27) dos casos, nos quais variava de localização. Entretanto dos animais que continham a vacuolização, 76,2% (16/21) apresentavam padrão difuso, e em 23,8% (5/21) predominava o padrão periportal (figura 6). Outro achado importante foi necrose dos hepatócitos em 33,3% (9/27) dos ovinos que variava de focal a multifocal. A congestão em 74,1% (20/27) era em sua maioria em grau moderado, havia hemorragia em 25,9% (7/27) dos casos e 14,8% (4/27) dos fígados apresentavam focos de fibrose. Havia infiltrado neutrofílico em 14,8% (4/27), infiltrado linfocítico em 22,3% (6/27) e 18,5% (5/27) com infiltrado plasmocítico, com localização predominantemente periportal.

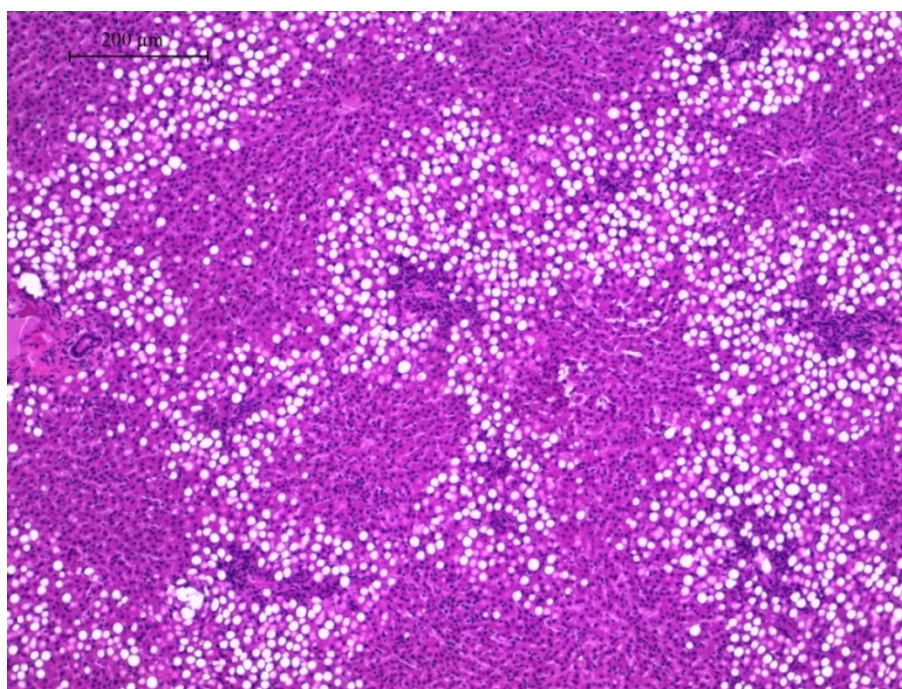


Figura 6. Fígado de ovino intoxicado por monensina com acentuada vacuolização do citoplasma dos hepatócitos na região periportal (H&E, ovino, jovem, 200x).

2.3 Discussão

No presente estudo observou-se que a dose administrada de monensina era de aproximadamente 750 mg/kg, o que representa uma dose 62,5 vezes maior do que a dose tóxica para ovinos, que levou a intoxicação accidental maciça no rebanho.

O quadro macroscópico não difere dos relatados por alguns autores cujos principais achados de animais intoxicados por ionóforos referem-se aos músculos esqueléticos e ao miocárdio, consistindo em áreas ou estrias branco-amareladas focalmente extensas ou difusas (RIET-CORREA et al. 2007), que são frequentemente observadas na macroscopia de tecidos com necrose de coagulação (JUBB et al. 2008).

A intoxicação por ionóforo neste estudo evidenciou, principalmente, alterações macroscópicas no miocárdio e, predominantemente, nos músculos esqueléticos, como demonstrado em outra descrição na intoxicação por monensina em ovinos (RADOSTITS et al. 2002), e também na intoxicação por nasarina em ovinos (WOUTERS et al. 1997).

As principais alterações histológicas nos músculos esquelético e cardíaco causadas pelos antibióticos ionóforos foram alterações degenerativo-necróticas em variável número de fibras musculares esqueléticas e no miocárdio. Em alguns locais, as lesões apresentavam-se difusas, enquanto que em outros, observavam-se fibras necróticas isoladas ou em pequenos grupos.

Devido a sua natureza multinucleada, as miofibras submetem-se frequentemente à necrose segmentar, com o envolvimento de somente um ou diversos segmentos contíguos dentro da célula. O cálcio intracelular aumentado é um ativador comum de necrose em todas as células, e as miofibras contêm elevada quantidade de íons cálcio armazenados no retículo sarcoplasmático. Por isso, as miofibras podem ser particularmente sensíveis à necrose induzida pelo cálcio, ou como consequência de dano ao sarcolema, que causa influxo do cálcio extracelular, ou a partir de dano ao retículo sarcoplasmático, liberando estoques intracelulares de cálcio (MCGAVIN et al. 2009).

O mínimo de necrose de coagulação encontrada no músculo esquelético foi 60%, e no miocárdio foi 55,5%. O músculo esquelético mais alterado foi o quadríceps femoral, provavelmente devido ao fato de ser um dos músculos de maior movimento. Contudo, a porcentagem de músculos afetados é variável, razão da importância de se coletar maior número de variados músculos possíveis quando a intoxicação por ionóforos está entre os diagnósticos diferenciais.

Sinais de regeneração, representados por proliferação de células satélite, estão presentes em alguns músculos esqueléticos, e têm sido observados na intoxicação por ionóforos. As células satélites são fontes de núcleos para que ocorra a mitose, formando mionúcleos necessários para o início da produção de sarcoplasma, ocorrendo assim a regeneração (CARLTON & MCGAVIN, 1998). Quando há regeneração indica-se evolução prolongada da intoxicação, no qual provavelmente estes animais obtiveram.

Apesar de diversos autores relatarem que a substituição de miofibras por tecido conjuntivo fibroso é predominante no coração (BONEL-RAPOSO, 2008), neste trabalho observou-se que a fibrose foi predominante no músculo esquelético, apesar de ser observado também no miocárdio, o que indica também a cronicidade da intoxicação.

Ao redor das fibras musculares lesadas identificou-se infiltrado inflamatório discreto a moderado, constituído predominantemente por histiócitos, além de linfócitos e plasmócitos. A miosite pode apresentar-se conjuntamente com uma lesão secundária nas fibras musculares, no qual miopatia degenerativa com necrose segmentar induzirá um influxo de células inflamatórias para a área lesionada (JONES et al. 2000).

Comparando o músculo estriado esquelético com o cardíaco, observou-se que o músculo esquelético foi mais severamente afetado do que o cardíaco. O fato dos músculos esqueléticos serem mais seriamente acometidos em ovinos foi relatado em outros estudos (RADOSTITS et al. 2002), porém contraria o observado por alguns autores (WOUTERS et al. 1997, FRANÇA et al. 2009).

Considera-se que a causa da morte em casos de intoxicação por antibióticos ionóforos decorre da paralisia dos músculos respiratórios (secundária à degeneração de miofibras ou de neuropatia periférica) ou de alterações nos mecanismos contráteis do miocárdio (PERELMAN et al. 1993, apud RISSI & BARROS, 2010). Alterações no miocárdio e pulmões foram encontradas em todos os animais, e possivelmente contribuíram para a morte dos ovinos.

Os achados clínicos presentes nos ovinos intoxicados foram previamente relatados em diferentes espécies animais (ROZZA et al. 2007, SOUZA et al. 2008, FRANÇA et al. 2009, NOGUEIRA et al. 2009 e RISSI et al. 2010). Os sinais clínicos relacionados à locomoção, observada na toxicose por monensina e relatadas por incapacidade dos animais de permanecerem em estação, podem ser resultantes da interferência dos ionóforos na neurotransmissão periférica ou devido às degenerações e necroses musculares, no qual a contração muscular é alterada pela facilitação do transporte iônico que a monensina provoca (VAN VLEET et al. 1987, apud FRANÇA et al. 2009).

Algumas alterações clínicas relatadas em outros estudos não foram observadas, como ataxia (BARROS, 1993), gemidos e ranger de dentes (WOUTERS et al. 1997, BEZERRA Jr. et al., 2000), diarreia (NOVILLA 1992, BARROS 1993, ROZZA et al. 2007), e apoio da cabeça em objetos (WOUTERS et al. 1997).

A mioglobínúria, observada no histórico clínico de alguns animais, é uma alteração frequente quando há lesões musculares graves (HULLAND, 1985, apud FRANÇA et al. 2009), fato também relatado na intoxicação por narasina em ovinos (WOUTERS et al. 1997).

Os ovinos intoxicados, em sua maioria, apresentavam taquicardia e taquipneia. Estas alterações possivelmente surgiram decorrentes das lesões musculares, que interferiram na contração cardíaca e nos movimentos ventilatórios. As alterações respiratórias podem ser atribuídas à miopatia nos músculos intercostais e diafragma, além do edema pulmonar (VAN AMSTEL & GUTHRIE, 1986). A taquicardia provavelmente ocorre devido às lesões no miocárdio, e pode ser associada ao estresse pelo qual o animal se submeteu.

A neutrofilia em 62,5% dos ovinos e linfopenia em 37,5% dos animais provavelmente refletiram a extensa necrose tecidual, especialmente muscular, sendo secundárias as lesões musculares, e possivelmente ocorreram devido à liberação de cortisol endógeno (SILVA et al. 2008).

As atividades plasmáticas das enzimas creatina fosfoquinase (CPK) e aspartato aminotransferase (AST) aumentadas são características quando há miopatias. A AST está distribuída em diversos órgãos e tecidos, incluindo coração, fígado, músculo esquelético e eritrócitos, e sua grande elevação indica comprometimento celular bastante acentuado. A CPK, que tem um papel importante no transporte de energia nas células musculares, é encontrada em alta quantidade nos músculos esqueléticos, no músculo cardíaco e no cérebro. O aumento da CPK é observado primeiro em lesões musculares, por ser uma enzima citoplasmática. A AST é liberada quando há maior comprometimento celular, quando a lesão é mais grave (VALBERG, 1996).

Todos os animais apresentavam os valores de creatina fosfoquinase aumentados, indicando presença de lesões, pelo menos superficiais, em todos os 27 ovinos no qual foram coletadas amostras de sangue. O surpreendente foi a quantidade de vezes acima da referência que o Ovino 7 apresentou como resultado de CPK, 4462 vezes maior do que o limite de referência para a espécie, indicando severo e difuso comprometimento muscular. Além disso, 70,8% dos 27 ovinos que tiveram amostra de sangue colhidas para análise de AST estavam com os valores acima do valor de referência, o que indica grave comprometimento muscular e possivelmente hepático.

Os animais intoxicados por monensina apresentaram congestão e hemorragia em vários órgãos. A hemorragia encontrada em alguns órgãos pode ter sido decorrente da necrose e lesão endotelial nos órgãos afetados. A congestão é o ingurgitamento passivo do leito vascular geralmente causado por uma diminuição no fluxo de saída com um fluxo de entrada de sangue normal ou aumentado. A congestão passiva generalizada poderia ter ocorrido devido às alterações no miocárdio gerando disfunção cardíaca (MCGAVIN et al. 2009).

O pulmão foi bastante afetado nos ovinos intoxicados. Todos apresentavam congestão, atelectasia e enfisema, o que poderia ser atribuído às lesões cardíacas mais evidentes (FRANÇA et al. 2009), e grande esforço respiratório.

A broncopneumonia fibrino-necrótica bacteriana provavelmente não tem relação com a intoxicação, mas sim, devido à baixa higiene da propriedade e do confinamento.

A vacuolização do epitélio tubular renal, observada em 15,4% dos rins, caracteriza degeneração dos túbulos renais na intoxicação por ionóforo (GRANT 1993, apud NOGUEIRA et al. 2009).

A vacuolização no interior do citoplasma dos hepatócitos com núcleos deslocados periféricamente caracterizou a degeneração gordurosa devido a uma exacerbação da produção de triglicerídeos que ocorre em doenças tóxicas (CHEVILLE, 1993). A vacuolização apresentou-se predominantemente difusa, porém, há animais com padrão periportal.

Existem várias etapas do ciclo do metabolismo de lipídeos hepáticos que podem ser afetados por várias toxinas, produzindo esteatose. Experimentalmente quando há interferência da oxidação da mitocôndria há acúmulo de triglicerídeos. A maioria das toxinas causam esteatose hepática em situações de ocorrência natural, no entanto, também produzem um grau menor de necrose hepatocelular. A degeneração gordurosa requer tempo e um balanço negativo de energia para desenvolver, de modo ser mais provável de ocorrer em toxicoses com um curso clínico mais longo (JUBB et al. 2007).

A degeneração periportal é incomum, mas podem ocorrer após a exposição a toxinas, no qual algumas dessas toxinas podem não exigir metabolismo e produzem lesão nos primeiros hepatócitos que encontram à medida que fluem das áreas portais (MCGAVIN et al. 2009).

Os focos de necrose presentes provavelmente ocorreram devido à hipóxia secundária à estase de origem cardíaca. A congestão do fígado é quase sempre consequência de disfunção cardíaca. A congestão passiva crônica leva à hipóxia persistente nas áreas centrolobulares e, em consequência da deficiência de nutrientes e oxigênio, os hepatócitos atrofiaram, degeneraram ou, no final, podem sofrer necrose. Como resultado, os sinusóides nessas áreas estão dilatados

e congestos, e macroscopicamente apresentam-se vermelhos, enquanto os hepatócitos periportais freqüentemente sofrem lipidose (alteração gordurosa) devida à hipóxia (MCGAVIN et al. 2009).

O diagnóstico da intoxicação por antibiótico ionóforo monensina foi baseado na epidemiologia, sinais clínicos, alterações macroscópicas e histológicas, além da mensuração de monensina na ração (750 mg/kg).

A monensina parece ter efeito cumulativo limitado, relacionado à velocidade de sua absorção comparada à velocidade de excreção, sendo absorvida rapidamente e eliminada lentamente. Alguns animais apresentaram ser mais afetados, e as mortes ocorreram mesmo depois de cessada a administração da monensina na ração, o que define seu poder cumulativo e de lesão estrutural.

3 CONCLUSÃO

O diagnóstico da intoxicação por ionóforo monensina baseia-se na epidemiologia, nos achados clínicos e anatomopatológicos confirmados com a presença da substância na alimentação dos animais. As alterações degenerativo-necróticas dos músculos esqueléticos e cardíaco são as lesões que direcionam para o correto diagnóstico.

As lesões de necropsia, no caso de intoxicação acidental em ovinos no Distrito Federal foram mais severas no músculo estriado esquelético do que no miocárdio. O músculo esquelético com maior frequência de alterações histopatológicas foi o quadríceps femoral.

Conclui-se, portanto, através do histórico clínico, achados clínicos, macroscópicos e microscópicos, que a superdosagem da monensina na ração foi o fator responsável pela intoxicação e morte dos ovinos objetos deste estudo.

Este estudo demonstrou a severidade das lesões que a intoxicação acidental por monensina causa em ovinos. É de extrema importância o diagnóstico precoce dessa de intoxicação, além da sua correta administração, para evitar a perda de muitos animais devido ao descuido com o uso da droga.

REFERÊNCIAS

- ANDREASEN J.R. & SCHLEIFER J.H. **Salinomycin toxicosis in male breeder turkeys.** Avian Dis. 39:638-642. 1995.
- ARMÍÉN A.G., PEIXOTO P.V., DÖBEREINER J. & TOKARNIA C.H. **Surto de intoxicação por narasina em suínos.** Pesq. Vet. Bras. 17:63-68. 1997.
- BARROS C.S.L. **Intoxicações por plantas que afetam o sistema muscular.** Intoxicação por *Senna occidentalis*, p.201-213. 1993. In: RIET-CORREA F., MÉNDEZ M.C. & SCHILD A.L (Ed.), Intoxicações por Plantas e Micotoxicoses em Animais Domésticos. Hemisfério Sul do Brasil, Pelotas, RS. 340p.
- BARROS C.S.L. **Intoxicação por antibiótico ionóforo.** In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; LEMOS, R. A. A. E BORGES, J. R. J. Doenças de ruminantes e equídeos. 3.ed. v.2. Santa Maria: Pallotti. 694 p, 2007.
- BARROS C.S.L., ILHA M.R.S., BEZERRA P.S., LANGOHR I.M. & KOMMERS G.D. **Intoxicação por *Senna occidentalis* (Leg. Caesalpinoideae) em bovinos em pastoreio.** Pesq. Vet.Bras.19(2):68-70.1999.
- BASARABA R.J., OEHME F.W., VORHIES M.W. & STOKKA L. **Toxicosis in cattle from concurrent feeding of monensin and dried distiller's grains contaminated with macrolide antibiotics.** J. Vet. Diagn. Invest. 11:79-86. 1999.
- BEACON, S.E., MIR, Z. **A comparison of monensin and chlortetracycline in high-concentrate and high-forage diets for implanted and nonimplanted finishing steers and heifers.** Can. J. Anim. Sci., 65:705-715. 1985.
- BEDO, S.; BODIS, A.; RAVASZ, I. **Improvement of digestibility with monensin.** Kraftfutter, v.2, n.2, p.62-66, 1990.
- BEZERRA JÚNIOR P.S., ILHA M.R.S., LANGOHR I.M. & BARROS C.S.L. **Intoxicação experimental por monensina em equinos.** Pesq. Vet. Bras. Rio de Janeiro. 20(3):102-108. 2000.

BONEL-RAPOSO J. **Patologia do Sistema muscular**. 2008. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/52009214/Patologia-Sistema-Muscular>> Acesso em: 10 de julho de 2012.

BOVINO F., CADIOLI F.A., ROZZA D.B., MENDES L.C.N., FEITOSA F.L.F., ARAÚJO M.A. TEODORO P.H.M. & PEIRÓ J.R. **Intoxicação por gossipol em ovinos – relato de caso**. Veterinária e Zootecnia. v.15, n.2, supl.1, agosto, p.24, 2008.

BOURQUE J.G., SMART M. & WOBESER G. **Monensin toxicity in lambs**. Can. Vet. J. 27:397-399. 1986.

CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. **Patologia veterinária especial de Thomsom**. 2.ed. São Paulo: Artes Médicas Sul, cap. 9, pág. 636, 1998.

CHEVILLE, F. N. **Introdução a patologia veterinária**. São Paulo: Manole, cap. 1, p. 61-72, 1993.

CONFER A.W., REAVIS D.U. & PANCIERA R.J. **Light and electron microscopic changes in cardiac and skeletal muscle of sheep with experimental monensin toxicosis**. Vet. Pathol. 20:590-602. 1983.

COTRAN R.S., KUMAR R., ABBAS A., DELANCEY A., MALONE E., T. ROBBINS. **Pathologic basis of disease**. Eight Edition. Professional Edition. Saunders Elsevier. 2005.

DEARO, A.C.O. **Fluidoterapia em animais de grande porte**. In: ANDRADE, S.F. Manual de Terapêutica Veterinária. 2.ed. São Paulo: Roca, p. 486-491, 2002.

DINIZ G.S. **Controle da coccidiose: atualização técnica**. 2007. Disponível em: <<http://www.zoonews.com.br/noticiax.php?idnoticia=38824&a=view>> Acesso em: 30 de setembro de 2012.

DORNAS V. **Como a inclusão de Monensina na dieta de bovinos pode promover benefícios econômicos e ambientais**. 2012. Disponível em: <<http://rehagro.com.br/plus/modulos/noticias/ler.php?cdnoticia=2386>> Acesso em: 30 de setembro de 2012.

FRANCO F.M.J. **Consumo de monensina sódica via suplemento mineral por bovinos de corte em pastagens.** Dissertação (Mestrado). 55p. ESALQ/USP. Piracicaba. 2007.

FRANÇA T.N., NOGUEIRA V.A., YAMASAKI E.M., CALDAS S.A., TOKARNIA C.H. & PEIXOTO P.V. **Intoxicação accidental por monensina em ovinos no Estado do Rio de Janeiro.** Pesq. Vet. Bras. 29(9):743-746. 2009.

FRIEDMAN Y., WEISMANN Y., AVIDAR Y. & BOGIN E. **The toxic effects of monensin and chloramphenicol on laying turkey breeder hens.** Avian Pathol. 27:205-208. 1998.

GANTER M., KIECKHOFFER H.M. & KUCZA A. **Intoxicação aguda por salinomicina/tiamulin em suínos.** Hora Veterinária 15(85):12-16. 1995.

GAVA A., WOUTERS A.T.B., WOUTERS F., NIZGOSKI L., & BARROS C.S.L. **Intoxicação por salinomicina em bovinos.** Pesquisa Veterinária Brasileira 17(3/4):127-130. Brasil. 1997.

GOODRICH, R.D., GARRETT, J.E., GAST, D.R. et al. **Influence of monensin on the performance of cattle.** *J. Anim. Sci.*, 58(6):1484-1498. 1984.

HALL J.H. Ionophores. In: PLUMLEE, E.B. **Clinical veterinary toxicology.** St. Louis, Missouri: Mosby. P.120-127. 2004.

HULLAND T.J. **Muscles and tendons.** p. 183-266. 1993. In: JUBB K.V.F., KENNEDY P.C. & PALMER N. (ed.) **Pathology of Domestic Animals.** Vol. 1. 3rd ed. Academic Press, San Diego.

JONES T.C., HUNT R.D. & KING N.W. **Patologia veterinária.** Sexta edição. Manole, São Paulo. 1424 p. 2000.

JUBB K.V.F., KENNEDY P.C. & PALMER N. **Pathology of domestic animals.** 5.ed. London: Academic Press, 2004. v. 1, 2 & 3. 2007.

KANEKO J. J.; HARVEY J. W.; BRUSS M. L. **Clinical biochemistry of domestic Animals,** 6.ed. San Diego: Academic Press, 916p. 2008.

KAWAZOE U. **Coccidiose.** p.391-406. 2000. In: JUNIOR A.B. & MACARI M. (Eds), Doenças das Aves. Editora FACTA, Campinas.

KHAN M.Z., SZAREK J., SAEED M., KONCICKI A. & KRASNODEBSKA-DEPTA A. **Effects of concurrent oral administration of monensin and selenium on some heamathological and biochemical parameters in broiler chickens.** Zentralbl. Veterinärmed. B 40(9/10):667-675. 1993.

LACZAY P., SIMON F., MORA Z. & LEHEL J. **The compatibility of the new ionophore-coccidiostats with other chemotherapeutics in broilers.** Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 96(9):449-451. 1989.

LANA, R.P. & RUSSELL, J.B. **Efeitos da monensina sobre a fermentação e sensibilidade de bactérias ruminais de bovinos sob dietas ricas em volumoso ou concentrado.** Rev. Bras. Zootec. vol.30, n.1, pp. 254-260. ISSN 1806-9290. 2001.

MCGAVIN, M.D., ZACHARY, J.F. **Bases da patologia em veterinária.** Tradução da 4 edição. Elsevier Editora. Rio de Janeiro. 2009.

NICODEMO M.L.F. **Uso de aditivos na dieta de bovinos de corte.** Documentos 106. Embrapa. ISSN 1517-3747. Outubro. 2001.

NOGUEIRA V.A., FRANÇA T.N. & PEIXOTO P.V. **Intoxicação por antibióticos ionóforos em animais.** Pesq. Vet. Bras. 29(3):191-197, março. 2009.

NOVILLA, M. N. **The veterinary importance of the toxic syndrome induced by ionophores.** Veterinary and Human Toxicology, Manhattan, v. 34, n. 1, p. 66-70. 1992.

OLIVEIRA M.V.M., LANA R.P.L., JHAM G.N., PEREIRA J.C., PÉREZ J.R.O. & FILHO S.C.V. **Influência da Monensina no Consumo e na Fermentação Ruminal em Bovinos Recebendo Dietas com Teores Baixo e Alto de Proteína.** R. Bras. Zootec., v.34, n.5, p.1763-1774. 2005.

OLIVEIRA M.V.M., LANA R.P., EIFERT E.C., LUZ D.F., PEREIRA J.C., PÉREZ J.R.O. & VARGAS JUNIOR F.M. **Influência da monensina sódica no consumo e na digestibilidade de dietas com diferentes teores de proteína para ovinos.** R. Bras. Zootec., v.36, n.3, p.643-651. 2007.

OSWEILER, G.D. **Toxicology**. Editora Lippincott Williamsn& Wilkins.491 p. 1996.

PETERSON M.E. & TALCOTT P.A. **Small animal toxicology**. 2° ed. Elsevier (Saunders), St Louis, Missouri.1232p. 2006.

RADOSTITS, O.M.; GAY, C.C.; BLOOD, D.C.; HINCHCLIFF, K.W. **Intoxicação por ionóforos**. In: Clínica Veterinária – Um tratado de doenças dos bovinos, ovinos, suínos, caprinos e equinos. 9.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1466-1467. 2002.

RADOSTITS O.M., GAY C.C. & HINCHCLIFF K.W. **Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats**. SaundersLtd. 10 edition.2056 p. 2007.

RANGEL A.H.N, LEONEL F.P., A.A. & DE MENDONÇA JÚNIOR A.F. **Utilização de ionóforos na produção de ruminantes**. Revista de biologia e ciências da terra. ISSN 1519-5228. Volume 8. Número 2. 2º Semestre. 2008.

RIET-CORREA F., SCHILD A.L., LEMOS R.A.A. & BORGES J.R.J. **Doenças de ruminantes e equídeos**. Fernovi Editora. Terceira Edição. Volume 2. Santa Maria, Pallotti. 2007.

RISSI D.R & BARROS C.S.L. **Intoxicação espontânea por antibióticos ionóforos em ovinos no Rio Grande do Sul**. Pesq. Vet. Bras. 30(3):219-221, março. 2010.

RODRIGUES, P.H.M.; MATTOS, W.R.S.; MELOTTI, L.; et al. **Monensina e digestibilidade aparente em ovinos alimentados com proporções de volumoso/concentrado**. Scientia Agricola, v.58, n.3, p.449-455, jul./set. 2001.

ROGERS, J.A.; DAVIS, C.L. **Rumen volatile fatty acid production and nutrient utilization in steers fed a diet supplemented with sodium bicarbonate and monensin**. Journal of Dairy Science, v.65, p.944-952, 1982.

ROZZA, D.B.; CORRÊA, A.M.R.; LEAL, J.S.; BANDARRA, P.M.; GUAGNINI, F.S.; RAYMUNDO, D.L.; DRIEMEIER, D. **Intoxicação experimental por monensina em búfalos e bovinos**. Pesquisa Veterinária Brasileira, Rio de Janeiro, v.27, n.4, p.172-178. 2007.

RUSSELL, J. B. **A proposed mechanism of monensin action in inhibiting ruminal bacterial growth: effects on ion flux and protonmotive force.** Journal of Animal Science, Champaign, v. 64, n. 5, p. 1519-1525.1987.

RUSSELL, J. B.; STROBEL, H. J. **Effects of ionophores on ruminal fermentation.** Appl. Environ. Microbiol. v. 55, p. 01-06, 1989.

SALLES M.W.S., BARROS C.S.L. & BARROS S.S. **Ionophore antibiotic (narasin) poisoning in rabbits.** Vet. Hum. Toxicol. 36(5):437-444. 1994.

SALLES M.S.V & LUCCI C.S. **Monensina para Bezerros Ruminantes em Crescimento Acelerado. 1. Desempenho.** Rev. bras. zootec., 29(2):573-581. 2000.

SALMAN A.K.D, PAZIANI S.F. & SOARES J.P.G. **Utilização de ionóforos parabovinos de corte.** Documentos 101. Embrapa. ISSN 0103-9865. Porto Velho, Rondônia. Julho, 2006. Disponível em: http://www.cpafrro.embrapa.br/media/arquivos/publicacoes/doc101_ionoforos_.pdf. Acesso em: 30 de setembro de 2012.

SALVADOR I.S., PESSOA C.R.M.; SILVA T.R., DE ASSIS A.C.O., DOS SANTOS K.C., MEDEIROS J.M.A. & DANTAS A.F.M. **Intoxicação por monensina em ovinos no semi-árido paraibano - relato de caso.** Ciência animal brasileira. 2009.

SANTOS S.M.A, DE SOUZA L.C., ALVES N.H., MORA P. & POSSAMAI A.P.S. **Uso de ionóforos em ovinos.** III Simpósio de Gestão do Agronegócio e III Mostra de Trabalhos Científicos. 2012.

SEGEV G., BANETH G., LEVITIN B., SHLOSBERG A. & AROCH I. **Accidental poisoning of 17 dogs with lasalocid.** Vet. Rec. 155:174-176. 2004.

SCHELLING G. T. **Monensin mode of action in the rumen.** J. Anim. Sci., v. 58, p. 1518-1527, 1984.

SILVA R., ALMEIDA JÚNIOR G.S., CURY J.R.M., AMARAL J.B., PERENHA R.A., LOCATELLI L., MATIAS V. & SACCO, S.R. **Leucograma de estresse.** Revista científica eletrônica de medicina veterinária. Ano VI. N° 11. 2008.

SOUZA, T.S.; COSTA, J.N.; SILVA, A.E.; MOREIRA, E.L.T.; FERREIRA, M.M.; COSTA, A.F. **Intoxicação por monensina em ovinos**. Archives of Veterinary Science, v.13, n.4, p.280-284. 2008.

SPEARS, J.W. **Ionophores and nutrient digestion and absorption in ruminants**. In: Symposium gut metabolism and nutrient supply. Raleigh, 1990.

SPROTT, L.R., GOEHRING, T.B., BEVELERY, J.R. et al. **Effects of ionophores on cow herd production: a review**. J. Anim. Sci., 66:1340-1346.1988.

THORNTON, J.H.; OWENS, F.N. **Monensin supplementation and *in vivo* methane production by steers**. Journal of Animal Science, v.52, p.628-634, 1981.

VALBERG S.J. **Muscular causes of exercise intolerance in horses**.Veterinary Clinics of North America, Equine Practice 12:495-515. 1996.

VAN AMSTEL S.R. & GUTHRIE A.J. **Salinomycin poisoning in horses: case report**. Proc. 31st Annual Convention Am. Assoc. Eq. Pract., p. 373-381. 1986.

WATANABE M.H.T. & SARTORI M. **Monensina sódica como aditivo na alimentação de ovinos: eficiência alimentar e coccidiose**. Site Farmpoint. 2009. Disponível em: <<http://m.farmpoint.com.br/radares-tecnicos/nutricao/monensina-sodica-como-aditivo-na-alimentacao-de-ovinos-eficiencia-alimentar-e-coccidiose-53782n.aspx?pgComent=1>>. Acesso em: 30 de setembro de 2012.

WOUTERS A.T.B., WOUTERS F. & BARROS C.S.L. **Intoxicação experimental por narasina em ovinos**. Pesq. Vet. Bras. 17(3):89-95. 1997.

ZINN, R.A., BORQUES, J.L. **Influence of sodium bicarbonate and monensin on utilization of a fat-supplemented, high-energy growing-finishing diet by feedlot steers**. J. Anim. Sci., 71:18-25. 1993.